

LES COULISSES DU CANCER MAMMAIRE

M. GAUCANAS (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3, 4), P. QUATRESOOZ (5)

RESUME : Une femme a consulté à l'âge de 55 ans pour des lésions simulant des kystes du cuir chevelu. L'examen dermatopathologique a révélé la nature métastatique d'un adénocarcinome mammaire. A l'annonce du diagnostic, la patiente a reconnu avoir caché pendant 7 ans une plaie néoplasique ayant emporté complètement le sein. A ce propos, nous rapportons la diversité clinique des métastases cutanées d'adénocarcinomes mammaires.

MOTS-CLÉS : *Cancer mammaire - Métastase cutanée*

BEHIND THE SCENES OF BREAST CANCER

SUMMARY : A 55 year-old women presented with lesions simulating cysts of the scalp. The dermatopathological examination revealed a metastasis of a breast adenocarcinoma. At the diagnosis disclosure, the patient recognized having concealed for 7 years a neoplastic wound replacing one of her breasts. About this case report, we report the astonishing clinical diversity of skin metastases of breast adenocarcinomas.

KEYWORDS : *Breast cancer - Skin metastasis*

PRÉSENTATION CLINIQUE

Une patiente âgée de 55 ans a consulté pour des nodules érythémateux du cuir chevelu. Les lésions étaient asymptomatiques, apparues progressivement depuis plusieurs semaines. De nouvelles lésions similaires se sont formées malgré un traitement initié par un confrère associant la doxycycline à des corticoïdes oraux et topiques. La patiente admettait une asthénie et un amaigrissement récent, mais elle se disait être actuellement en bonne santé. C'est suite à l'insistance de son mari qu'elle était venue nous consulter. Dans ses antécédents, on révélait une hypertension artérielle traitée par bisoprolol et une prise régulière de mirtazapine, clotiazépam et zolpidem. Son frère était décédé d'un cancer du rein. A l'examen clinique, on observait des lésions nodulaires touchant l'ensemble du cuir chevelu et s'étendant jusqu'à la nuque. Il s'agissait de nodules fermes, de taille variable et parcourus de télangiectasies (Fig. 1). Certaines lésions présentaient un centre croûteux, voire nécrotique.

Une biopsie a été réalisée. Il apparaissait une infiltration dermique par des cordons cellulaires irréguliers à différenciation ductulaire (Fig. 2a). Ces cordons étaient constitués de cellules cubiques, cohésives, de taille moyenne, au rapport nucléo-cytoplasmique moyen à élevé. Les noyaux étaient hyperchromatiques, modérément hétéromorphes. Il s'agissait d'un adénocarci-



Figure 1. Métastase du cuir chevelu.

nome moyennement différencié dont l'immunomarquage démontrait une positivité massive des cellules tumorales pour l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) et la kératine 7 (Fig. 2 b). L'activité mitotique a été estimée à 1 mitose par champ au grossissement 400 fois. L'index prolifératif Ki 67 a été évalué à 5%. L'immunomarquage pour les récepteurs aux œstrogènes

(1) Assistant clinique, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, (5) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(4) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

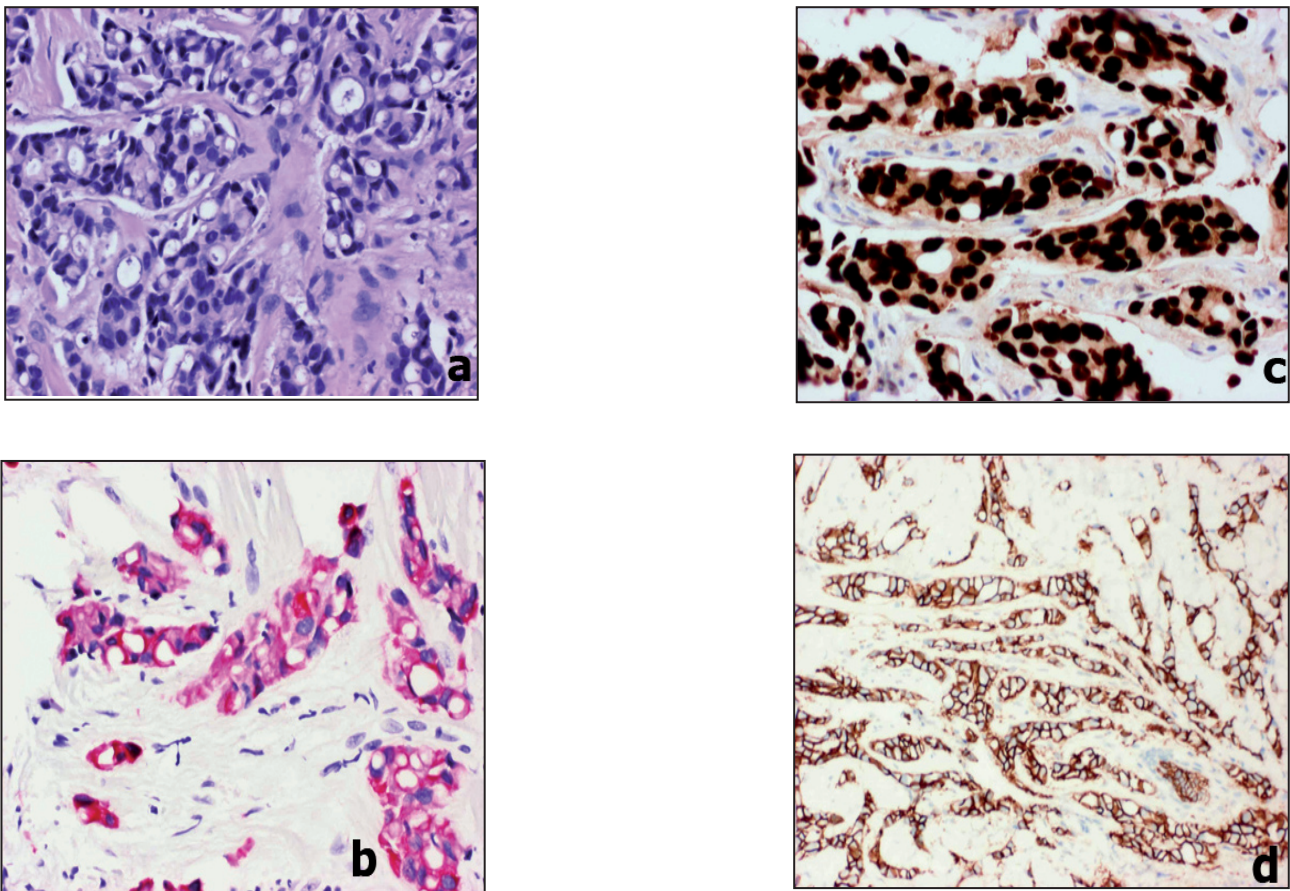


Figure 2. Aspect dermatopathologique d'une métastase. a - tubules de cellules néoplasiques; b - immunomarquage pour la cytokératine 7; c - immunomarquage pour le récepteur aux œstrogènes; d - immunomarquage pour la E-cadhérine.

atteignait 100% (Fig. 2c), celui aux progestatifs environ 5%. Le marquage pour le *CerbB2* apparaissait assez net, intéressant la majorité des cellules dont il marquait les limites membranaires. Cet aspect était compatible avec une origine mammaire de type canalaire infiltrant moyennement différencié, confirmé par l'immunomarquage pour la E-cadhérine qui s'avérait nettement positif (Fig. 2d). La recherche d'une amplification du gène *HER2/Neu* par FISH est restée négative.

Lors de l'annonce des résultats histopathologiques, la patiente a admis avoir volontairement caché, par peur du diagnostic, une tumeur nécrosant le sein droit depuis environ 7 ans (Fig. 3). Il s'agissait d'une large tumeur ulcérée et infectée superficiellement avec complète destruction du sein. La région axillaire homolatérale était infiltrée et rétractée, mais aucune adénopathie n'était formellement palpable. Le bilan d'extension a révélé une infiltration tumorale de la paroi antérieure thoracique, des métastases pleurales, une lymphangite carcinomateuse lobaire inférieure droite, de multiples localisations métastatiques nodulaires en périphérie des deux poumons et



Figure 3. Cancer mammaire primitif avec nécrose tissulaire.

une carcinomatose osseuse diffuse. Sur le plan biologique, le CA 15.3 était augmenté à 110 ng/mL et le CEA à 20 ng/mL. Une chimiothérapie par docétaxel et épirubicine a été initiée à la fréquence d'une administration toutes les trois semaines.

COMMENTAIRES

Les cellules de diverses néoplasies malignes peuvent envahir la peau par voie lymphatique, hémotogène ou par extension directe. Elles sont considérées métastatiques lorsqu'elles ne sont pas en continuité avec la tumeur primitive. Cette restriction exclut la maladie de Paget mammaire du spectre des métastases (1).

La prévalence des métastases cutanées de cancers viscéraux varie de 2 à 10%. Le plus souvent, le cancer primitif est connu. Cependant, les métastases cutanées peuvent être la manifestation clinique initiale dans près de 20% des cas (2). Elles sont, le plus souvent, associées en proportions décroissantes aux cancers du sein, du poumon, du côlon et du rectum, de l'ovaire, de la tête, du cou et de la gorge, du rein, de l'estomac et de l'intestin (3). Chez les hommes, il faut rechercher en priorité un carcinome pulmonaire (24%), un carcinome colorectal (19%), un mélanome (13%) et un carcinome spinocellulaire de la cavité orale (12%). Chez les femmes, le cancer du sein (69%) est nettement majoritaire, suivi du cancer colorectal (9%), du mélanome (5%) et du cancer des ovaires (4%) (4). L'intervalle libre entre le diagnostic du cancer primitif et le développement de la métastase cutanée est variable, allant de 2 à 5 ans en général, mais pouvant parfois survenir après plus de 20 ans d'évolution (5).

Le clinicien est confronté à deux éventualités selon que le cancer primitif est connu ou non. D'une part, le cancer primitif a été diagnostiqué dans les 3/4 des cas, et la biopsie de la lésion cutanée ne vient que confirmer sa nature métastatique. Certaines métastases sont cependant tardives et le long intervalle libre doit évoquer la possibilité d'un second cancer à l'origine de la métastase cutanée. D'autre part, le cancer primitif est inconnu, et la biopsie révèle la nature métastatique de la lésion cutanée. Dans ce cas, l'identification de la nature des cellules métastatiques repose sur l'examen histopathologique et immunopathologique (6-8).

Cliniquement, les métastases peuvent être solitaires ou multiples, groupées ou dispersées, très souvent fermes et asymptomatiques, mais parfois accompagnées de prurit, de tension ou de douleur. Le plus fréquemment, il s'agit de tumeurs nodulaires couvertes de télangiectasies, ulcérées ou non. Plus rarement, ce sont des macules, des plaques infiltrées, des lésions discoïdes, papulo-squameuses, parfois bulleuses, pouvant présenter un aspect herpétiforme, zostérioriforme, érysipélateoïde ou alopecique (3). Le nombre de ces métastases nodulaires est, en général, restreint et elles peuvent adopter un regroupement régio-

nal selon la nature du cancer primitif. Dans de nombreux cas, une relation de proximité existe entre le cancer primitif et les localisations métastatiques cutanées. Les métastases nodulaires ont une localisation intradermique ou plus profonde, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, d'apparition et de croissance souvent rapide, évoluant vers la stabilisation en taille sans aboutir à une régression complète. La peau qui les recouvre est d'apparence normale ou inflammatoire, mais elle peut parfois s'ulcérer.

Les métastases des carcinomes mammaires surviennent le plus souvent localement à la paroi thoracique, par contiguïté ou dissémination lymphatique. Parfois les métastases apparaissent à distance, en particulier au cuir chevelu. Plus exceptionnellement, une dissémination miliaire survient (4, 8). Une localisation sous-unguéale est généralement douloureuse (9). Il existe quelques aspects très particuliers de métastases des cancers du sein :

- Les métastases palpébrales se présentent comme un œdème indolore de la paupière, induré et nodulaire, avec une présentation histopathologique histiocytoïde (10-12).
- Les métastases pigmentées résultent de l'infiltration de métastases épidermotropes d'un carcinome mammaire par des mélanocytes non néoplasiques de l'épiderme (13). Ces placards tumoraux sont parfois confondus avec un mélanome (Fig. 4).
- Le cancer en cuirasse, dit squireux, est une extension métastatique d'un cancer mammaire à la région thoracique antérieure.
- La métastase alopecique du scalp a l'aspect d'une plaque lisse, glabre, indurée et lentement extensive du cuir chevelu (Fig. 5 a, b).



Figure 4. Métastase pigmentée d'un carcinome mammaire.

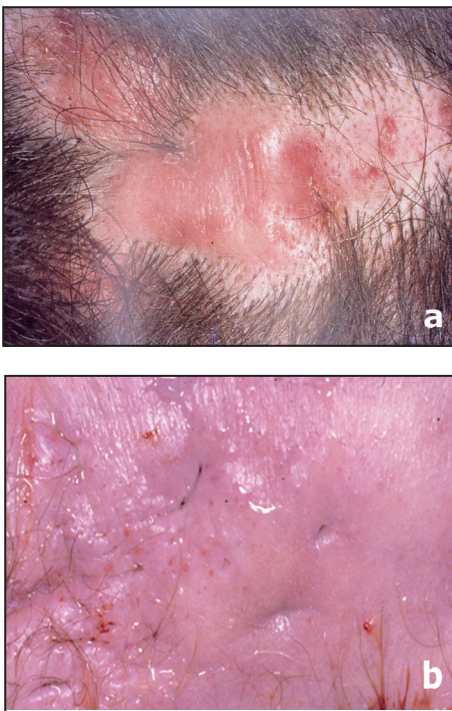


Figure 5. Métastase alopeciante du cuir chevelu. a - placard glabre infiltré; b - nodule sur placard alopecique.

- La lymphangite carcinomateuse cutanée en nappe est une plaque inflammatoire, pseudoseptique, chaude et sensible, lentement extensive, généralement consécutive à une lymphangite carcinomateuse du cancer primitif ou de ses métastases ganglionnaires à la peau (Fig. 6).

- Le carcinome tégangiectasique de Parkes-Weber est une forme métastatique de cancer du sein qui ressemble cliniquement à un angiosarcome. Des papulo-vésicules érythémato-violacées avec tégangiectasies, correspondent histologiquement à la présence de cellules malignes dans les capillaires du derme superficiel.

Les métastases cutanées peuvent être dues à une dissémination hématogène, lymphatique ou par contiguïté. Les mécanismes physiopathologiques de ces disséminations ne sont pas tous connus (14). Sur le plan histopathologique, les métastases sont confinées le plus souvent au derme et/ou à l'hypoderme. Elles peuvent occasionnellement atteindre l'épiderme (métastases épidermotropes). La distribution des cellules est variable selon les métastases : une disposition nodulaire, stellaire centrée sur des vaisseaux lymphatiques ou sanguins dilatés, ou en arrangement linéaire disséquant «en file indienne» les faisceaux de collagène (3).

Les marqueurs immunohistochimiques permettent l'identification de nombreux cancers. A titre d'exemple, ce sont les types de cytoké-



Figure 6. Lymphangite carcinomateuse en nappe.

ratine pour les carcinomes, l'antigène commun leucocytaire (ACL) pour les lymphomes, la protéine S-100, le Melan A, l'HMB45 et la tyrosinase pour le mélanome, l'alpha-fœtoprotéine et la gonadotropine humaine chorionique pour les tumeurs des cellules germinales, l'antigène spécifique de la prostate, les récepteurs pour les œstrogènes et la progestérone et la cytokératine 7 pour les tumeurs du sein. (15). En l'absence d'information clinique, l'origine primitive des métastases provenant d'adénocarcinomes n'a été retrouvée que dans 44% seulement des cas (7).

En général, le pronostic de la maladie métastatique est sombre, avec une survie inférieure à 1 an (2, 16). Les traitements actuels ne parviennent pas à éradiquer la maladie. Quelques nuances peuvent cependant être apportées selon la nature du cancer et le nombre de métastases. Le pronostic peut être meilleur en cas de cancer mammaire car, dans près de 1/3 des cas, il peut s'agir uniquement de métastases limitées à la peau. Dans les cancers pulmonaires et du tractus gastro-intestinal, les métastases viscérales sont bien souvent nombreuses au moment de l'apparition de métastases cutanées, ce qui rend le pronostic plus péjoratif. Le pronostic est cependant meilleur en cas de métastase cutanée unique (9, 12).

La survie a été étudiée chez 200 patients présentant des métastases cutanées (16). Dans cette série, la survie médiane pour le cancer du sein après le diagnostic de métastase cutanée était de 6,5 mois. Le taux de mortalité passait de 13% à 1 mois à environ 65% dans un délai d'un an. La

survie dépendait, avant tout, de la nature du cancer primitif. Chez ces patients, la survie médiane pour le cancer du sein était à 13,8 mois, suivie du mélanome avec 13,5 mois et du cancer du poumon avec 2,8 mois (16).

BIBLIOGRAPHIE

1. Reginster MA, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— La maladie de Paget mammaire indicatrice d'un adénocarcinome sous-jacent. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 265-268.
2. Koca R, Ustundag Y, Kargi E, et al.— A case with widespread cutaneous metastases of unknown primary origin: grave prognostic finding in cancer. *Dermatol Online J*, 2005, **11**, 16.
3. Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, et al.— Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, **135**, 1-14.
4. Hussein MR.— Skin metastasis : a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol*, 2010, **37**, e1-20.
5. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Reginster MA, et al.— Smouldering malignant melanoma and metastatic dormancy. An update and review. *Dermatol Res Pract*, sous presse.
6. Henry F, Piérard-Franchimont C, Arrese JE, et al.— Comment j'explore... une métastase orpheline d'un mélanome. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 405-407.
7. Azoulay S, Adem C, Pelletier FL, et al.— Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol*, 2005, **32**, 561-566.
8. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Rorive A, Piérard GE.— Comment j'explore... une métastase cutanée. Qui es-tu, d'où viens-tu ? *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 559-563.
9. Cohen PR.— Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg*, 2001, **27**, 280-293.
10. Claessens N, Rakic L, Arrese JE, et al.— Breast cancer metastatic to the eyelids. *Eur J Dermatol*, 2000, **10**, 473-474.
11. Tomasini C, Soro E, Pippione M.— Eyelid swelling: think of metastasis of histiocytoid breast carcinoma. *Dermatology*, 2002, **205**, 63-66.
12. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB.— Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol*, 2004, **31**, 419-430.
13. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, et al.— Tumeurs épithéliales à contingent mélanocytaire. *Ann Dermatol Vénereol*, 1990, **117**, 291-293.
14. Hu SC, Chen GS, Lu YW, et al.— Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Vénereol*, 2008, **22**, 735-740.
15. Carroll MC, Fleming M, Chitambar CR, et al.— Diagnosis, workup, and prognosis of cutaneous metastases of unknown primary origin. *Dermatol Surg*, 2002, **28**, 533-535.
16. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al.— Survival after cutaneous metastasis : a study of 200 cases. *Ann Dermatol Vénereol*, 2001, **128**, 1310-1315.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be