



Année 2013

Thèse N° 081/13

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN (A propos de 09 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2013

PAR

Mr. BOUZOUBAA WAIL

Né le 14/10/1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

SEIN-CARCINOME-LOBULAIRE-MULTIFOCALITÉ-BILATERALITÉ-IRM MAMMAIRE

JURY

- M. BANANI ABDELAZIZPRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique
- Mme. BOUGUERN HAKIMA RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique
- M. MELHOUF MY ABDELILAH
Professeur de Gynécologie Obstétrique
- M. EL MESBAHI OMAR.....
Professeur d'oncologie médicale
- Mme. JAYI SOFIA..... MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Gynécologie Obstétrique
- } JUGES



Une femme debout et une femme à genoux se regardent. Celle qui est debout a été à genoux et celle qui est à genoux sera debout. L'une est le futur de l'autre. Et leur regard dit cette certitude : oui, on se relève, oui on est tous un jour celui qui demande de l'aide, oui le cancer peut être dans le parcours d'une vie, la date d'une renaissance, une aventure qui vous emmène loin, c'est-à-dire plus près de vous-même. Ce fut mon aventure.

Hélène JOUSSE, sculpteur



DEDICACES



À MES TRÈS CHERS PARENTS



Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

A vous parents, les êtres les plus chers sur terre, a vous qui ont sacrifié leur vie pour mon bonheur et mon bien être.

Tous les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Je vous aime.





*A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-
PARENTS :*

*ABDELLAH BOUZOUBAA, LALA CHRIF
et abderrahman bouzoubaa*

C'est le moment que vous attendiez depuis mon enfance.

*J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir eu dans ma vie, et je sais que vous
aurez aimé être présents à mes côtés en ce jour.*



Que dieu ait vos âmes et vous accueille dans son paradis.

A MA GRAND MERE LALA AICHA

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi.

Puisse Dieu te garder, en bonne santé et a notre coté.

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter
longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.*





A MA FIANCÉE ET FUTUR FEMME



ZAHRA BENNANI



*Un jour, nos chemins se sont croisés et depuis on ne s'est plus jamais quittés.
Tu es une des plus belles choses qui me soient arrivées et je sais que sans toi j'aurai
déjà cessé d'exister.*

*Tu as su remplir mon cœur de bonheur et je sais qu'à tes côtés je n'ai plus peur.
Merci pour tous ces moments de fous rires, Merci pour tous ces instants de délires,
Mon amour, conseillère, et amie fidèle, qui m'a assistée dans les moments difficiles
et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles
Tu as su devenir mon amie, ma confidente, ma sœur, tu as su me comprendre,
m'écouter, m'ouvrir ton cœur, sans jamais me juger, sans jamais me critiquer, tu as
su simplement m'accepter telle que je suis...*

*Je ne te remercierai jamais assez, d'être présente dans ma vie, d'en être un pilier,
sans toi ma forteresse se serait déjà écrouler, sans toi, j'aurai fini par renoncer...
Je t'aime d'un amour sincère et véritable, Je t'aime d'un amour
inébranlable, Jamais rien ne saura nous séparer, Jamais je ne cesserai de t'aimer...*

*Ma femme, depuis que tu es dans ma vie, tu m'as évité bien des soucis, tu m'as
aidé dans bien des situations, tu as toujours su m'épauler et être là pour moi.
C'est pour tout cela que je t'aimerai toute ma vie et que moi aussi, je serai toujours
là pour toi, quoi qu'il puisse arriver à l'avenir...*





*A MES CHERS ET ADORABLE SŒURS:
KAOUTAR la douce, au cœur si grand ET SOFIA La
prunelle de mes yeux, ET A MON CHÈRE FRÈRE:
NAOUFAL le généreux que j'aime profondément*

*En témoignage de mon affection fraternelle, ma gratitude, mon estime et mon
attachement, de ma profonde tendresse et reconnaissance.*

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, d'avoir toujours été à mes côtés.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout
puissant, vous protège et vous garde.*

Je vous aime





*À MON BEAU FRÈRE FETTAH BOUZOUBAA ET À
MES CHERS PETITS NEVEUX RANYA ET AYMAN*

Merci Fettah pour tous ce que tu as fait pour moi et d'avoir toujours été présent à mes cotés.

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

*A TOUTES MA FAMILLE : MES ONCLES, TANTES,
COUSINS ET COUSINES:*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puisse dieu vous garder en bonne santé et vous prêter une longue vie pleine de bonheur, sante et prospérité.





A MON BEAU PERE DR NAJIB BENNANI

ET A

MA BELLE MERE HAYAT SELLAK

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie, votre gaieté et votre présence me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous protéger et vous garder en bonne santé.

Je suis très chanceux de vous avoir.

Votre compréhension et votre soutien moral m'ont été de grand secours.

Je vous aime

À Mes Belles sœurs mouna et meryem

ET A Mon cher amine



À la famille DES INTERNES

Pendant notre cursus médical vous étiez toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus durs

Merci chers amis pour cet agréable parcours que nous avons réalisé ensemble. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tous les succès du monde



REMERCIEMENTS

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
PROFESSEUR BANNANI ABDELAZIZ
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE.

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en siégeant dans ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissant de la
spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles
vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, chère Maître, à l'assurance de
notre respect et de notre reconnaissance.*

À NOTRE MAÎTRE,
PROFESSEUR MELHOUF MY ABDELILAH
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR,
DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Nous sommes Très Honoré De Vous avoir comme président du jury de notre thèse.
Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous
avez bien voulu diriger ce travail.
Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé
auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec
sympathie, sourire et bienveillance.
Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines
vous valent l'admiration et le respect de tous.
Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice
de la profession.
Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute
considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

*A NOTRE MAITRE, JUGE ET RAPPORTEUR DE THÈSE,
MADAME LE PROFESSEUR BOUGUERN HAKIMA
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE.*

*La personne qui m'a fait aimer la gynécologie obstétrique
Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Nous avons
apprécié votre aide malgré vos multiples préoccupations.
C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.
Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.
Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
reconnaissance et de notre profond respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR

EL MESBAHI OMAR

CHEF DE SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE

CHU HASSAN II DE FES

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu nous aider à la réalisation de ce travail.

Votre rigueur, votre dynamisme et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration.

Veillez trouver, chère Maître, dans ce travail l'assurance de notre profond respect.

*A MON PROFESSEUR SOFIA EL JAYI
PROFESSEUR ASSISTANT AU SERVICE DE GYNECOLOGIE
OBSTETRIQUE II CHU HASSAN II FES*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines
sont pour moi un modèle.*

*Je suis très touché et reconnaissant des efforts que vous
avez fournis pour me diriger et m'assister dans
l'élaboration de ce travail.*

*Puisse ce travail être pour moi une occasion de vous
exprimer ma gratitude et mes remerciements.*

*A TOUS MES PROFESSEURS
SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE II CHU HASSAN II FES*

*A TOUS LE PERSONNEL MEDICAL ET PARAMEDICAL DU
SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE II CHU HASSAN II FES*

*Veillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre
estime et notre profond respect.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Doxorubicine et Cyclophosphamide

ACR : American College of Radiology

ADK : Adénocarcinome

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénopathie

ARN : Acide ribonucléique

BIC : Breast Cancer Information Core database

BRCA ½ : BReast CAncer 1/2

BR1P1 : BRCA 1-interacting protein 1

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CIS : Carcinome in situ

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, et 5-Fluorouracil

CMI : Chaîne mammaire interne

CT : Chimiothérapie

CSB : Cancer du sein bilatéral

CSBM : Cancer du sein bilatéral métachrone

CSBS : Cancer du sein bilatéral synchrone

CSU : Cancer du sein unilatéral

ETT : Echographie trans-thoracique

FAC : Anthracycline—5-Fluorouracil, doxorubicin et Cyclophosphamide

FE : Fraction d'éjection

FEC : 5-fluorouracil, Epirubicin, et cyclophosphamide

FISH : Fluorescence in situ hybridization

HBOC : Hereditary breast and ovarian cancer syndrome

H : Herceptin

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ou ERBB2)

HT : Hormonothérapie

IA : Inhibiteurs de l'aromatase

IHC : Immuno-histo-chimie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITG : Interruption thérapeutique de la grossesse

JQE : Jonction des quadrants externes

JQI : Jonction des quadrants internes

JQIf : Jonction des quadrants inférieurs

JQS : Jonction des quadrants supérieurs

Ki67 : Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)

MSBR : Scarff-Bloom-Richardson Modifié

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

QIE : Quadrant inféro-externe

QII : Quadrant inféro-interne

QSE : Quadrant supéro-externe

QSI : Quadrant supéro-interne

RAD51 : Rad 51 homologue

RH : Récepteurs hormonaux

RMI : Reconstruction mammaire immédiate

RMS : Reconstruction mammaire secondaire

RO : Récepteurs oestrogéniques

RP : Récepteurs progestéroniques

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'aménorrhée

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

SG : Survie globale

SO : Scintigraphie osseuse

SSR : Survie sans récurrence

STK11 : Serine/threonine kinase 11

STR : Short tandem repeats

TAM : Tamoxifène

TEP-TDM au FDG : Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TP53 : Tumor Protein 53.

Plan

INTRODUCTION -----	26
I- RAPPEL SUR L'ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN(1)-----	29
1- topographie :-----	29
2- Les enveloppes du sein:-----	29
3- morphologie externe:-----	29
5- La vascularisation artérielle -----	31
7- Le drainage lymphatique -----	32
II- HISTORIQUE -----	39
III-MATERIELS ET METHODES D'ETUDE-----	40
A-Type et population d'étude :-----	40
B-Recueil des informations :-----	40
C-Analyse statistique :-----	40
D-Observations cliniques:-----	40
1. Histoire de la maladie :-----	41
2- Examen clinique :-----	41
3- Echo-mammographie :-----	41
4-Examen anatomo-pathologique :-----	42
5- Bilan d'extension :-----	42
6- Traitement :-----	42
7- Evolution :-----	42
IV-DISCUSSION -----	66
1- EPIDEMIOLOGIE et FACTEURS DE RISQUES-----	66

A- La fréquence: -----	66
1- Carcinome lobulaire in situ -----	66
2- Carcinome lobulaire invasif -----	66
3-Association du CLIS et du Carcinome infiltrant -----	67
B-L'age et le sexe -----	67
1-L'age -----	67
2- Le sexe -----	68
C-Parité : -----	69
D- La contraception oestro-progestative :-----	69
E- Le statut hormonal :-----	70
F- La grossesse : -----	71
G- L'Allaitement maternel :-----	72
H- Les antécédents :-----	73
1-Antécédents personnels de mastopathies bénignes: -----	73
2-Antécédents familiaux de cancer du sein:-----	73
I- Obésité - Alimentation :-----	74
J- Prédispositions génétiques du cancer lobulaire du sein:-----	74
A- Circonstances de découverte:-----	75
1-Découvertes à l' occasion de signes cliniques -----	75
2-Découverte lors du dépistage orienté -----	77
3- Découverte à l'occasion d'une métastase-----	77
B- Examen clinique-----	78

1-Inspection	78
2-Palpation	79
C- Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire	83
1- Le siège	83
2- La multifocalite et la multicentricité.....	84
3- La bilatéralité :	84
4-La taille	85
D-La classification clinique : TNM/PEV	85
III- ETUDE PARACLINIQUE	90
A- LA MAMMOGRAPHIE.....	90
1-CLIS :.....	90
B-L'ECHOGRAPHIE.....	102
1- Echographie mammaire	102
C- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) :	106
D- TOMODENSITOMETRIE (TEP-TDM /TDM) :	110
IV-ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	112
A -DESCRIPTION:	112
1-Le CLIS	112
2- Le carcinome lobulaire invasif:.....	118
B-LES MOYENS DE DIAGNOSTIC	120
1-Les examens cytologiques	120

2–Les examens histologiques : (microbiopsie guidées par l'échographie, la stéréotaxie ou l'IRM) :-----	121
C–Les Résultats-----	123
a– Cytologie :-----	123
b– Histologie : -----	123
c–La Microbiopsie -----	124
d–Examen extemporané -----	125
e–Tumérectomie -----	125
f– ImmunoHistochimie:-----	125
1– Evaluation du statut HER2 -----	125
2– Evaluation des récepteurs hormonaux -----	127
VI –DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL -----	128
A–Sur le plan clinique -----	128
B–Sur le plan histologique -----	129
VII– BILAN D'EXTENSION ET BILAN PRETHERAPEUTIQUE -----	131
1–Bilan d'extension -----	131
2–Bilan préthérapeutique -----	131
VIII– PRISE EN CHARGE -----	132
A–BUT-----	132
B– MOYENS TIERAPEUTIQUES -----	133
I– Traitement loco-régional -----	133
1–La chirurgie -----	133

a–Sur le sein -----	133
b–Sur les ganglions -----	134
c–La Reconstruction mammaire -----	136
2–La radiothérapie (RTH) -----	137
a– La RTH externe-----	137
b– Curiethérapie interstitielle -----	138
II– Traitement général -----	138
1– Traitement médical adjuvant -----	138
a– Chimiothérapie (CTH) -----	138
b– Hormonothérapie (HTH) -----	142
c– La thérapie ciblée -----	145
C– LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE -----	146
1– CLIS(157) -----	146
2– CLI -----	149
IX– SURVEILLANCE GENERALE -----	156
A– Surveillance du CLIS-----	156
B–Surveillance du CLI -----	156
X– EVOLUTION ET PRONOSTIC DU CARCINOME LOBULAIRE -----	157
A– Evolution-----	157
a–Régression -----	157
b–Evolution vers le cancer invasif -----	158
c–Métastase-----	159

d-Décès	159
B-FACTEURS PRONOSTIQUES	159
1- Facteurs cliniques	159
a- L'âge	159
b- Les adénopathies régionales	160
c- L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés	160
d- Les stades cliniques	160
e- La grossesse	160
2- Facteurs histopathologiques	161
a- La taille tumorale	161
b-Le grading histopronostique	161
d- L'extension ganglionnaire loco- régionale	163
3- Facteurs biologiques	163
4- Nouveaux facteurs	164
C- SURVIE GLOBALE	165
D- RECIDIVE	166
Bibliographie	189

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme, et pose un véritable problème diagnostique et thérapeutique.

80 à 85% des cancers du sein sont représentés par des carcinomes canaux. Parmi les 15 à 20% restants, la forme histologique la plus fréquente est représentée par les carcinomes lobulaires(4-5).

On distingue le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) qui constitue le deuxième type histologique du cancer mammaire avec une fréquence de 2,8 à 6% et la forme lobulaire in situ (CLIS) qui ne représente que 0,7 %(4-5-8-14-). .

Par rapport aux carcinomes canaux, in situ ou infiltrants, les carcinomes lobulaires in situ ou infiltrants s'individualisent par des particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives, qui doivent être bien connues du gynécologue mais aussi du médecin généraliste qui pourrait être amené à participer au diagnostic et à la surveillance de ces patientes.

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer lobulaire du sein à travers l'analyse de 9 cas colligés au service de gynécologie obstétrique II du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de 4 ans allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012.

ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN

I- RAPPEL SUR L'ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN(1)

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

Zone érogène chez la femme, le sein est un cône à base thoracique, le sommet étant représenté par le mamelon entouré de l'aréole, constitué d'enveloppes conjonctives soutenant le tissu mammaire.

1- topographie :

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

2- Les enveloppes du sein:

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

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

3- morphologie externe:

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

Le sein est constitué de trois zones :

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

La zone moyenne: constitue l'aréole, située dans la partie la plus proéminente

du sein. Se distingue par une pigmentation différente de celle de la peau (rosée ou brunâtre).

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

4- Configuration interne : La glande mammaire:

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

Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ducto-lobulaire . Cette unité fonctionnelle sécrétoire comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) constitué d'acini (appelés encore canalicules terminaux) (figure4).

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

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

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

Les acini sont disposés dans un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellulaire et contient à des degrés variables

des amas de tissu adipeux (figure 5,8).

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

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

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

5- La vascularisation artérielle (figure 7) :

L'irrigation de la glande mammaire provient de trois sources : l'artère mammaire interne, l'artère mammaire externe, les branches perforantes venues des intercostales aortiques. Ces dernières forment cinq pédicules : 2 principaux (supéro-externe et supéro-interne) , 3 accessoires (inféro-externe, inféro-interne et supérieur) perfusant la glande de la périphérie vers le mamelon.

6- La vascularisation veineuse:

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

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

Un réseau veineux profond qui s'anastomose avec le premier.

7- Le drainage lymphatique (figure 9) :

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

Il existe trois réseaux lymphatiques :

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

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

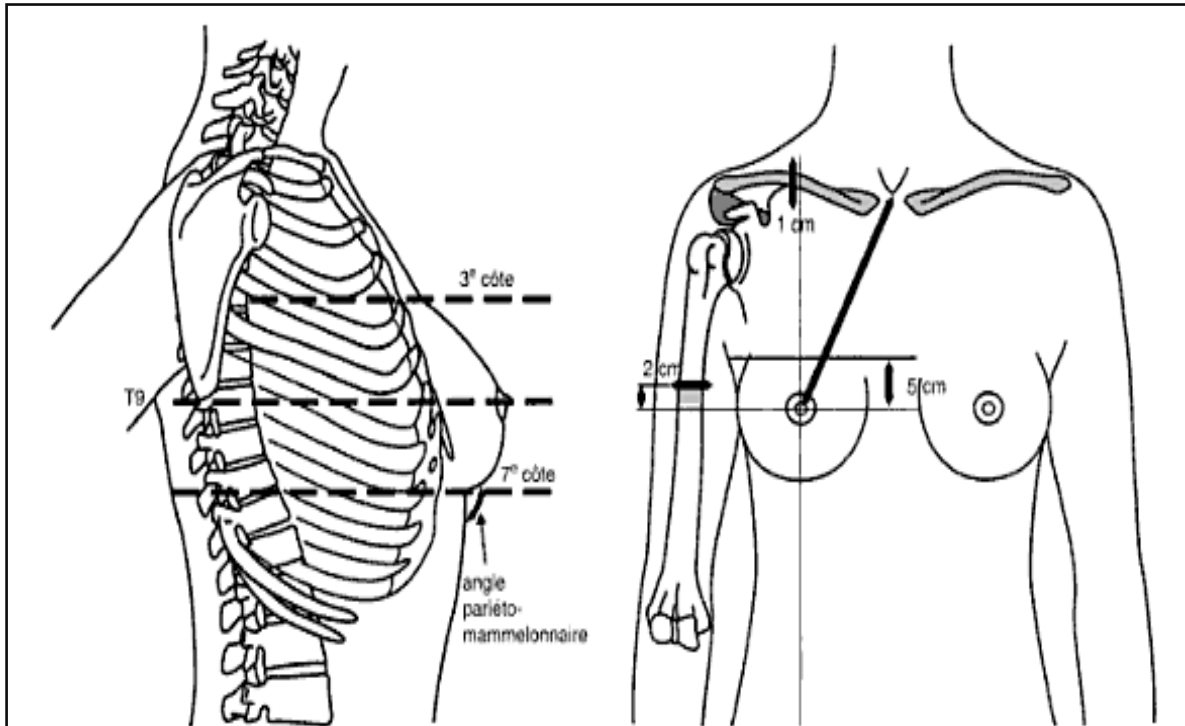


Figure 1 : topographie et anatomie externe du sein(1)

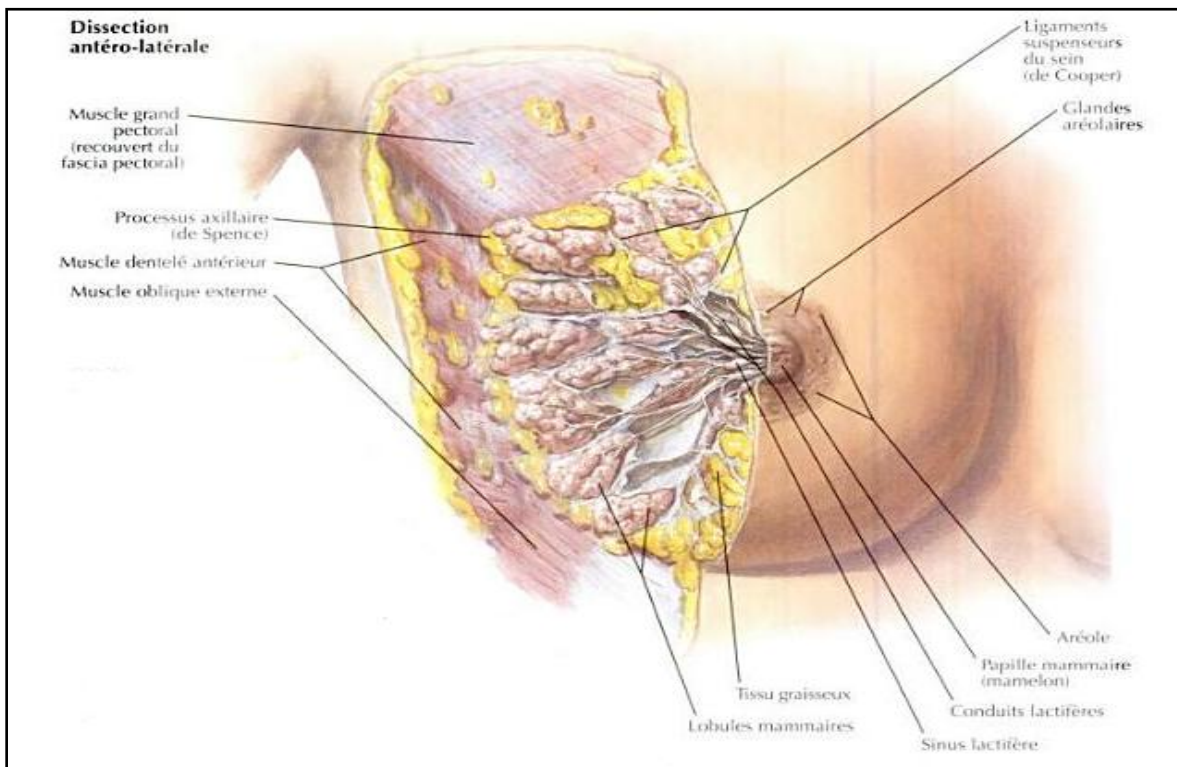
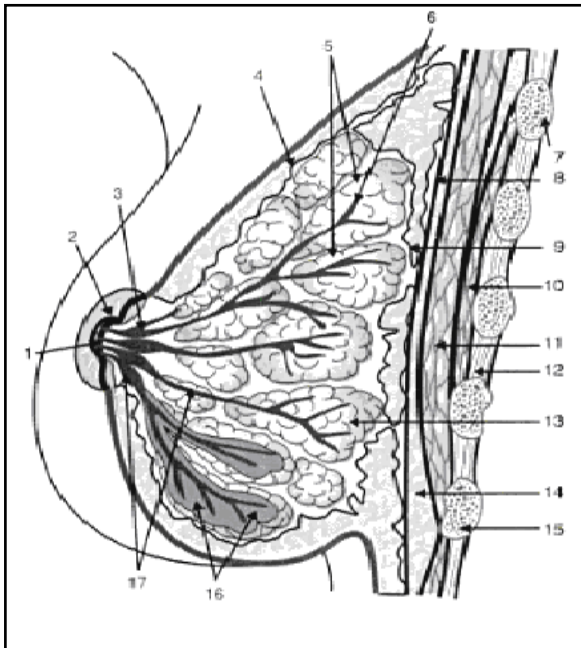


Figure 2 : Enveloppes et morphologie interne du sein(124)



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

Figure 3 : Coupe sagittale passant par le mamelon(1)

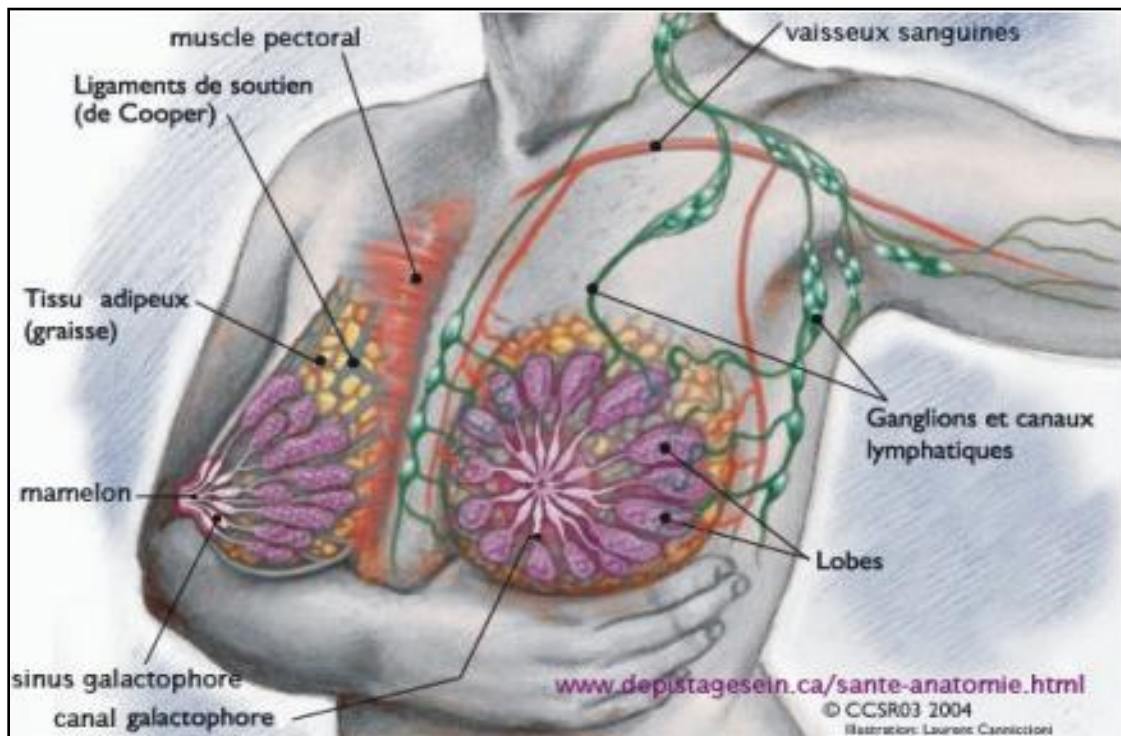


Figure 4 : configuration interne du sein (123)

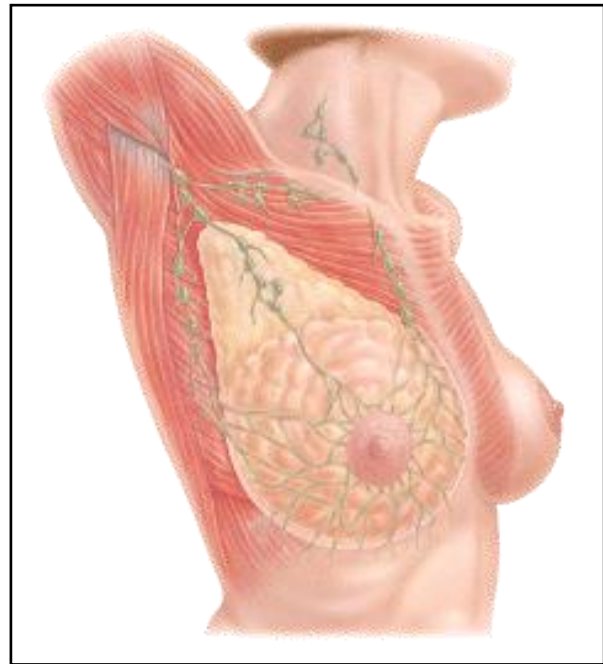
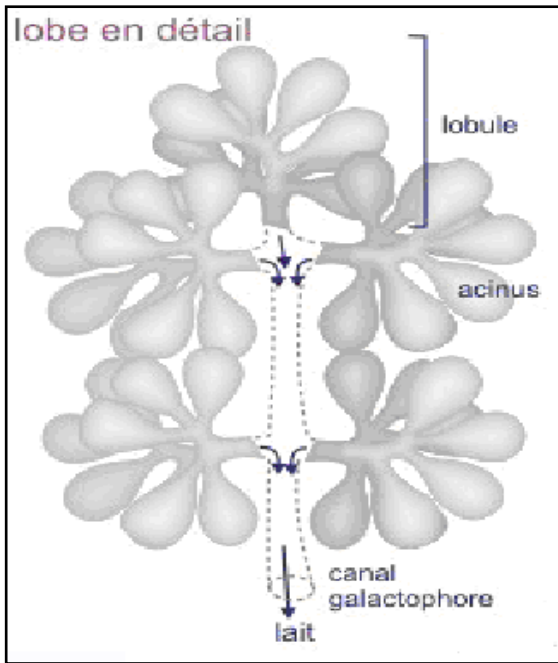


Figure 5 : acini et lobules(123)

Figure 6 : division fonctionnelle du sein(124)

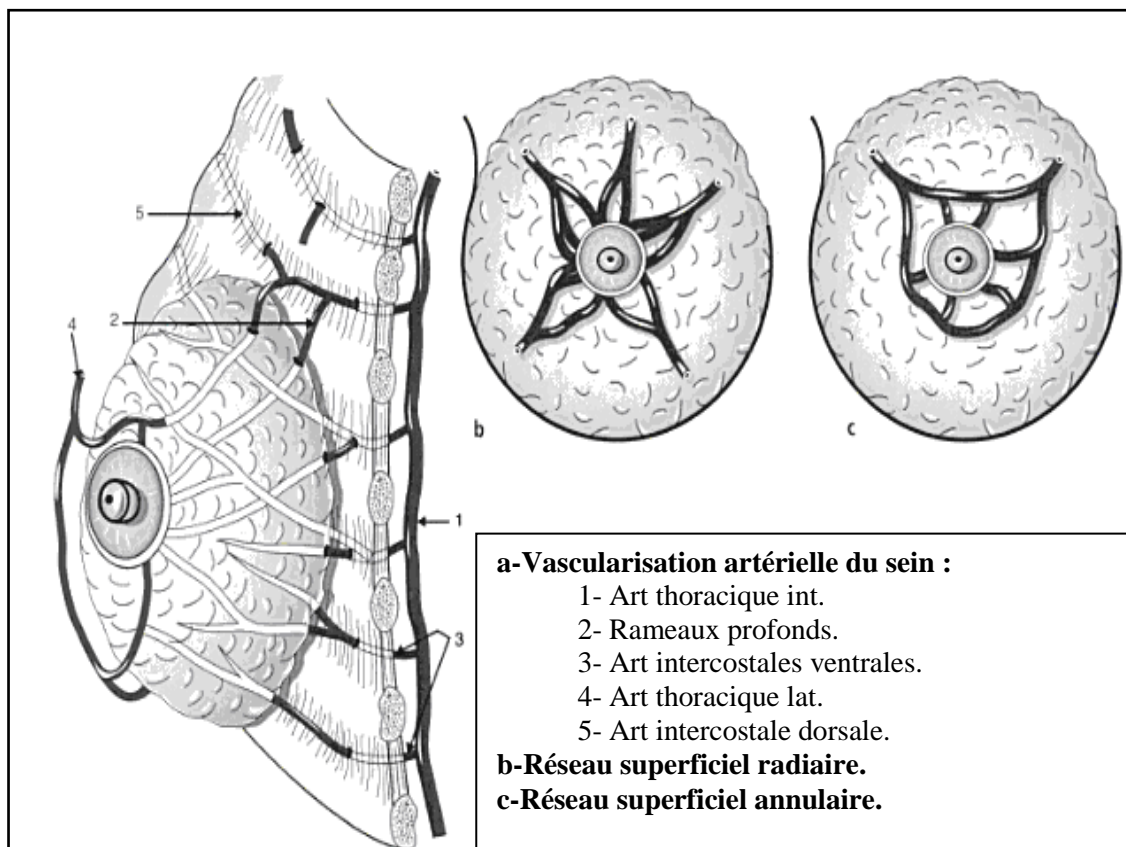


Figure 7: vascularisation artérielle du sein

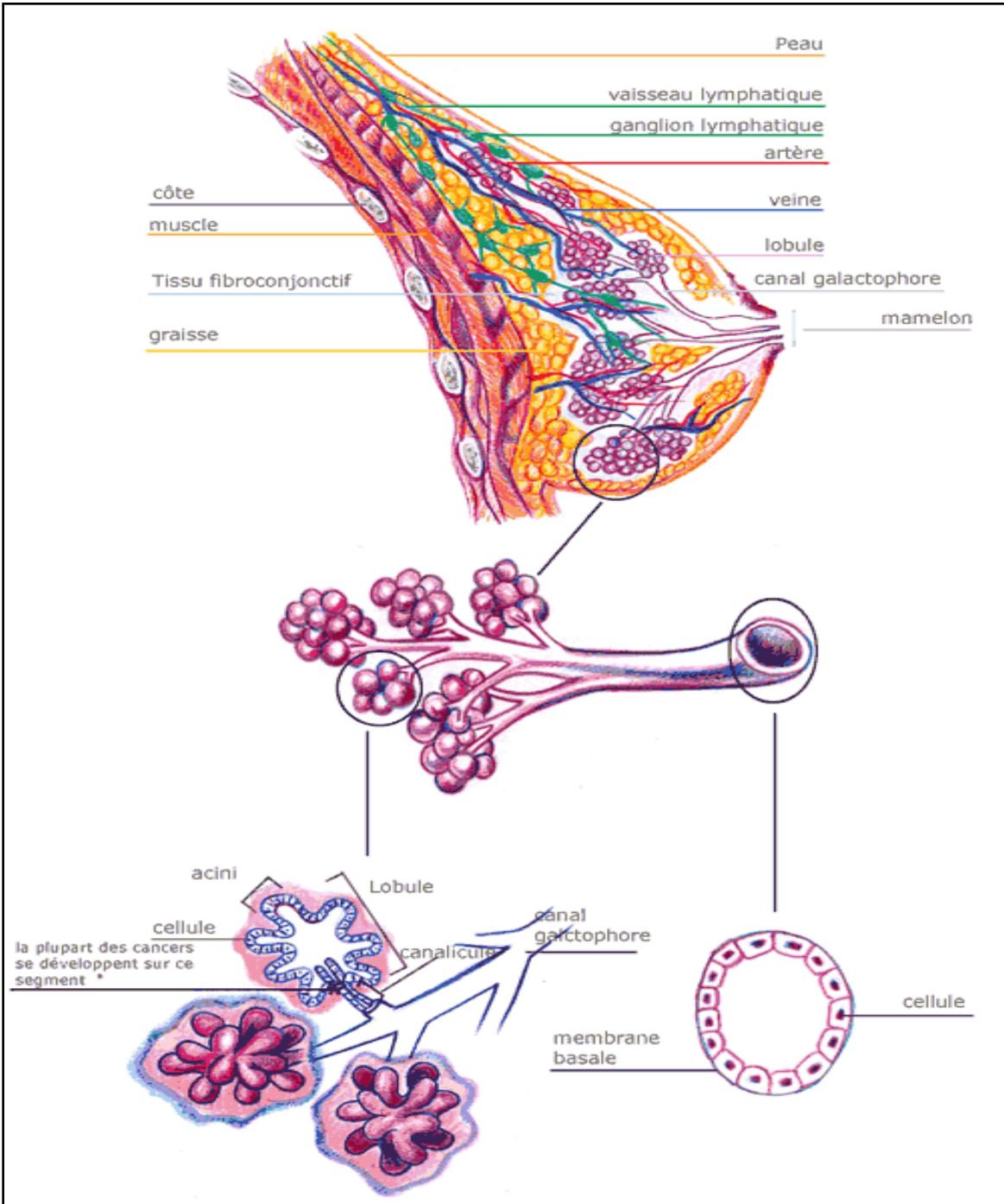


Figure 8 : configuration interne du sein et aspect fonctionnel(122).

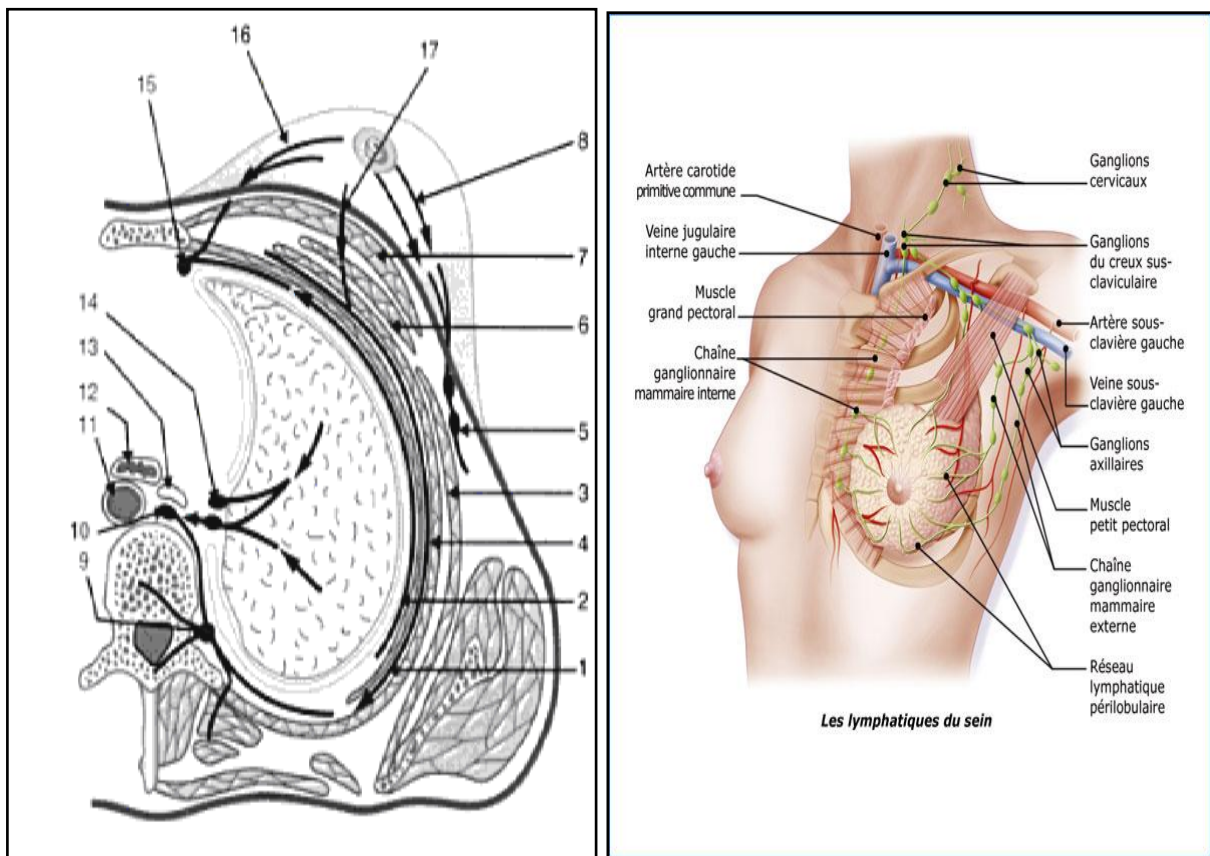


Figure 9 : les voies lymphatiques du sein(1)

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

HISTORIQUE DU CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN

II- HISTORIQUE(2-3)

EWING, dans la première édition de son travail « maladies néoplasiques » de **1919**, avait présenté deux microphotographies de manifestations lobulaires d'une lésion du sein qui est récemment devenue une lésion controversable. Même si elle était généralement connue comme carcinome lobulaire in situ, **EWING** ne donne aucun nom à cette lésion(2).

FOOT et STEWART en 1941, étaient les premiers à donner un nom à cette lésion et à la décrire comme une maladie du sein; ils l'appelèrent « carcinome lobulaire in situ »(2).

Ces auteurs considéraient la lésion lobulaire non infiltrante à elle seule comme un type particulier et rare de carcinome du sein(2).

En 1971, GALLAGER et AL. Introduisent le terme de cancers minimes ou « minimal breast cancer » pour désigner certaines formes hautement curables du cancer du sein(3).

Par définition, le cancer minime comprend les cancers canaux in situ, les cancers lobulaires in situ. Ce type de prolifération lobulaire minime a un nombre de caractéristiques cliniques qui garantissent de la classer dans une catégorie à part(3).

Parmi ces caractéristiques :

1. Elle survient chez les femmes en pré-ménopause.
2. Elle ne forme pas de tumeur palpable et par conséquent elle ne peut être identifiée cliniquement.
3. Elle prédispose au développement ultérieur de carcinome (canaux ou lobulaire), après un intervalle plus ou moins long. Ces carcinomes surviennent aussi souvent dans le sein controlatéral que dans le sein dans lequel la néoplasie lobulaire a été diagnostiquée.
4. Sont souvent de bon pronostic.

III-MATERIELS ET METHODES D'ETUDE

A-Type et population d'étude :

Le présent travail consiste en une étude rétrospective des différents cas de carcinome lobulaire du sein suivis au service de gynécologie obstétrique II au CHU Hassan II FES durant une période de 4 ans allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012.

B-Recueil des informations :

Il a été réalisé à partir des fiches d'exploitation (annexe1). Les données recueillies étaient :

- Les caractéristiques socio démographiques(âge....)
- Les éléments cliniques(volume du sein, masse, siège, caractères inflammatoires,.....)
- Les données paracliniques(mammographie, échographie,....)
- Méthodes thérapeutiques(chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie,....)
- Suivi.
- Pronostic.

C-Analyse statistique :

On a fait une étude descriptive de toutes les variables (âge,.....). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'étendue et les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentages.

Le codage et le traitement des données ont été faits sur EXCEL. L'analyse statistique des données ont été faits avec le logiciel Epi 2000 version 3.3.

D-Observations cliniques:

Nous rapportons une étude rétrospective de 9 cas de carcinome lobulaire du sein colligés au service de gynécologie obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, allant

du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2012.

Voici les observations cliniques de nos patientes selon un ordre chronologique.

➤ **Patiente n°1: (février 2009)**

Mme J.A âgée de 38ans, mariée et mère de 02 enfants, sans antécédents médico-chirurgicaux ni antécédents familiaux, ménarchée à l'âge de 15ans, n'ayant jamais pris de contraception orale oestro-progestative.

1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 3 mois, par l'apparition d'un nodule du sein gauche, qui a augmenté progressivement de volume, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

2- Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé la présence d'un nodule du QSE sein gauche de 4 cm de grand axe non douloureux mobile par rapport au 2 plans et sans signes inflammatoires en regard, avec une adénopathie axillaire homolatérale mobile non douloureuse de 2 cm de grand axe.

Tm classée T2N1M0.

SEIN DROIT : RAS

3- Echo-mammographie :

A objectivée une opacité du QSE du sein gauche de 3,5 cm classée ACR IV avec ADP axillaire homolatérale de 1,5 cm.

Sein droit normal.

4-Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une microbiopsie au Tru-cut du nodule du sein gauche qui a révélé un CLI de grade III de SBR, pas d'embolies vasculaires ou de composante intracanalair associée. L'IHC a mis en évidence des RP : 60% et des RE : 80% .HER 2 et Ki67 n'ont pas été faits.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale et d'une radiographie du thorax qui sont revenu normale.

6- Traitement :

- Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey gauche. Dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un CLI du QSE Du sein gauche grade III de SBR (2MSBR),pas d'embolies vasculaires ou de composante intracanalair associée. L'IHC a mis en évidence des RO : 70% et des RE : 90% .HER 2 et Ki67 n'ont pas été faits. 4N+ sur 10 ganglions. L'HER2.

- Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a reçu 06 cures 3 FEC100 et 3 DOCETAXEL avec une bonne tolérance clinique et biologique.

7- Evolution :

La patiente a été adressée pour radiothérapie externe; puis perdue de vue avec un recul de 18 mois. La famille a été contactée, mais il parait que la patiente à continuer sans traitement a INO.

➤ **Patiente n°2 : (Février 2009)**

Mme S.A âgée de 40ans, mariée et mère de 02 enfants, ayant pris une CO pendant 04mois, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à une année avant sa consultation, par l'apparition d'un nodule du sein gauche augmentant progressivement de volume avec des mastodynies, sans signes inflammatoires en regard ou écoulement mamelonnaire.

2- Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du:

- Sein gauche : la présence d'une masse de 07/ 04cm au niveau QII avec un
- prolongement axillaire, mobile par rapport au 2 plans, sans signes inflammatoires en regard.
- L'examen des aires ganglionnaires est sans particularité.
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.
- La tumeur a été classé T3N0Mx

3- Echo-mammographie :

Au niveau du sein gauche, la mammographie a objectivé une hyperdensité mammaire gênant l'exploration de la masse palpable. Par ailleurs, l'échographie a noté la présence d'une masse tissulaire homogène bien limitée mesurant 50 mm de grand axe classée ACR IV.

Le balayage axillaire a noté la présence de 02 ADP axillaires gauches d'allure bénigne faisant respectivement 10 et 15mm.

4- Examen anatomo-pathologique :

La biopsie au Tru-cut du nodule du sein gauche a révélé un CLI de grade III de SBR, pas d'emboles vasculaires ou de composante in situ associée. L'IHC a mis en évidence des RO : 60% et des RE : 80% .HER 2 et Ki67 n'ont pas été faits.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une :Radiographie thoracique et échographie abdominale qui étaient sans particularités. Le dosage du CA 15-3 était élevé à : 90,6U/ml (2,5 fois la normale).

6- Traitement :

▪Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey gauche. Dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur d'n CLI du QII Du sein gauche grade II de SBR (1MSBR), pas d'emboles vasculaires ou de composante intracanaulaire associée. L'IHC a mis en évidence des RO : 60% et des RE : 80% .HER 2 et Ki67 n'ont pas été faits. 10 N- sur 10 ganglions. L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.

▪Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a été mise sous hormonothérapie seul a base de tamoxifène.

7- Evolution :

La patiente a bien évolué sous hormonothérapie.

➤ Patiente n°3 : (2009)

Mme L.N âgée de 54 ans, mariée et mère de 05 enfants, ménopausée, ayant pris une CO pendant 10ans, opérée 02 ans avant sa consultation pour un nodule du sein gauche, dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'une dystrophie fibro-kystique avec hyperplasie lobulaire et sans antécédents médicaux ou familiaux.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 03 mois avant son admission, où la patiente a constaté lors de l'autopalpation des seins la présence d'un nodule du sein gauche du QSE, sans écoulement mamelonnaire.

2- Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé :

A gauche : une masse du QSE de 04cm de grand axe mal limitée, indolore, sans signe inflammatoires en regard, de consistance dure, mobile par rapport aux deux plans profond et superficiel.

A droite : pas de nodule palpable.

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé une adénopathie axillaire gauche, de 02 cm de grand axe, fixe par rapport au plan profond, sans signes inflammatoires en regard.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT3N1Mx.

3- Echo-mammographie :

L'exploration radiologique a objectivé au niveau du :

Sein gauche : masse tissulaire hypo-échogène hétérogène de contours irréguliers au niveau du QSE de 03 cm, accompagnée de polyadénopathies axillaires homolatérales : ACR V.

Sein droit : présence de 3 nodules tissulaires situés au niveau du QSI centimétriques, présentant des contours irréguliers, accompagné d'adénopathies axillaires homolatérales infracentimétriques : ACR IV.

4- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une échographie abdominale qui étaient sans particularités.

La SO n'était pas réalisée faute de moyens.

5- Traitement :

Acte chirurgicale :

La patiente a bénéficié au niveau du :

Sein gauche : d'un examen extemporané revenant en faveur d'un carcinome lobulaire infiltrant, d'où la décision d'un Patey gauche.

Sein droit: d'un repérage échographique de la tumeur, puis, examen extemporané revenant en faveur d'un carcinome lobulaire infiltrant, d'où la décision d'un Patey droit.

L'étude anatomo- pathologique définitive a objectivé:

Pièce de mastectomie gauche et curage axillaire homolatéral :

- Carcinome lobulaire infiltrant de grade I de SBR (3+1+1), 1MSBR
- Présence de lésions de carcinome intra-lobulaire de bas grade et de carcinome intracanalair de grade intermédiaire, d'architecture massive et cribriforme, à 3 mm de la limite inférieure.
- Absence d'embolies vasculaires
- Lésions de mastopathie fibro-kystique
- Tumeur située à 3mm de la limite profonde, à 1 cm de la limite supérieure et à distance des limites interne et externe.
- Curage ganglionnaire : 17+ /33N avec effraction capsulaire.
- 100% des cellules tumorales exprimaient les RO avec une intensité de 2 à 3+.
- 100% des cellules tumorales exprimaient les RP avec une intensité de 2 à 3+.
- L'Herceptest était négatif : score 0.
- L'index mitotique évalué par le Ki67 était estimé à <10%.

Pièce de mastectomie droite avec curage ganglionnaire axillaire homolatéral :

- Carcinome lobulaire infiltrant de grade II de SBR (3+2+1), 2MSBR.

- Absence d'embolies vasculaires ou de composante in situ
- Absence de maladie de Paget du mamelon.
- La limite de résection chirurgicale inférieure est tumorale
- La tumeur est à 1 cm de la limite profonde.
- Les autres limites saines.
- 11N+/26 sans effraction capsulaire.
- RE : 100% avec une intensité de 3+.
- RP : 100% avec une intensité de 3+.
- HER2 : négatif score : 0.

Par ailleurs, la patiente accusait des douleurs osseuses diffuses.

Une TDM TAP et cérébrale a objectivé des lésions secondaires intéressant le squelette axial et périphérique ainsi que hépatiques.

Le dosage de CA15-3 était légèrement élevé à 60U/ml (1,5 fois la normale).

Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a bénéficié de 04 cures d'Anthracyclines (FEC 100), puis 04 cures de Taxanes avec une bonne tolérance.

6- Evolution :

L'examen clinique après chimiothérapie a objectivé:

Cicatrices de Patey propres, pas de nodule de perméation.

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Une TDM TAP et cérébrale d'évaluation a objectivé un aspect stable des lésions hépatiques et osseuses. La patiente était en stabilité clinique, biologique et radiologique.

Patiente mise sous hormonothérapie à base de Tamoxifène avec bonne tolérance clinique.

Après 03 mois d'hormonothérapie, la patiente était en stabilité clinique, biologique : CA15-3 :20U/ml, et radiologique : aspect stable des lésions secondaires hépatiques et osseuses.

Elle est toujours sous hormonothérapie avec un recul de 72 mois.

➤ **Patiente n°4 : (juin 2009)**

Mlle A.F âgée de 50 ans, célibataire, sans antécédents médico-chirurgicaux, sans antécédents familiaux, ménarchée à l'âge de 12ans, n'ayant jamais pris de contraception orale oestro-progestative, menopauseé depuis 5 ans.

1 – Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 05 mois avant sa consultation, par l'apparition d'un nodule du sein droit.

2 – Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du sein droit la présence d'un nodule au niveau du QSE de 40mm de grand axe, mal limitée, dure, douloureux, fixe par rapport aux 02 plans sans signes inflammatoires, L'examen des aires ganglionnaires a objectivé la présence d'une adénopathie axillaire homolatérale de 1,5 cm, Par ailleurs, le reste de l'examen somatique était sans particularités.

- La tumeur a été classée T4cN1Mx.

3 – Echo-mammographie :

Un aspect infiltré de la glande mammaire au niveau QSE du sein droit et présence de 02 lésions nodulaires hypoéchogènes, hétérogènes, faisant respectivement 30 et 18 mm de grand axe.

ADP axillaires droite millimétriques.

Les 2 lésions ont été classe ACR V

4- Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une microbiopsie : CLI GRADE III DE SBR, EV- et pas de composante in situ, RO à 40% et RP à 60%. L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale et une radiographie thoracique qui étaient sans anomalies. Une scintigraphie osseuse a été demandée, mais non réalisée faute de moyens.

Le dosage du marqueur tumoral CA 15-3 était normal à 9,4U/ml.

6-Traitement :

▪ Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey droit dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un CLI GRADE III DE SBR, EV- et pas de composante in situ, RO à 40% et RP à 60%. 4N+ sur 10. L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.

▪ Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a reçu 06 cures de 3FEC100 puis 3 docetaxel avec une bonne tolérance clinique et biologique.

7- Evolution :

La patiente a été adressée pour radiothérapie externe; puis perdue de vue avec un recul de 10 mois. La famille a été contactée et il paraît que la patiente est décédée dans un contexte imprécis.

➤ Patiente n°5 :(aout 2009)

Mme F.N âgée de 53 ans, mariée et mère de 04 enfants, ménopausée, ayant pris une contraception orale oestroprogestative pendant plus de 08ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

1-Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 02 mois avant son admission, par la découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein gauche ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

2-Examen clinique :

L'examen du sein gauche a noté la présence au niveau de la JQS d'une masse tumorale qui fait 09/08cm, dure, douloureuse, à limites irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon.

L'examen du sein droit n'a pas objectivé de nodule palpable.

Par ailleurs l'examen des aires ganglionnaires a trouvé un magma d'ADP axillaires droites.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT4d N2 Mx.

3- Echo-mammographie :

Au niveau du sein gauche, la mammographie a noté la présence en rétroaréolaire d'une opacité à limites floues et à contours spiculés, siège de multiples microcalcifications polymorphes, cette opacité correspondait en échographie à une formation hypo-échogène hétérogène atténuante, mal limitée, mesurant 44mm de diamètre. La lésion a été classée ACRV.

L'échographie axillaire a mis en évidence une ADP axillaire gauche d'architecture normale de 15,5 mm de grand axe et des poly adénopathies axillaires gauche.

4- Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein gauche dont le résultat anatomo-pathologique était en faveur :

Biopsie du nodule du sein gauche :

- Un CLI grade II de SBR (3+2+1), 2MSBR, pas d'embolies vasculaires, pas de composante in situ. L'IHC a révélé des RO négatifs, des RP<10%, la surexpression de l'HER2 positive, scorée à 3+.
- Le dosage du Ki67 n'a pas été fait.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP qui n'a pas révélée de localisations secondaires. Par contre, la scintigraphie osseuse n'a pas été faite faute de moyens.

Le dosage de CA 15-3 était normal à 8,1U/ml.

6-Traitement :

- Chimiothérapie néoadjuvante :

La patiente a bénéficié de 6 cures d'Anthracyclines (AC 60) par faute de moyens pour les Taxanes, avec bonne tolérance clinique et biologique.

L'examen clinique post-chimiothérapie a noté: Au niveau du sein gauche : disparition des signes inflammatoires avec présence d'une induration rétro-mamelonnaire sans masse palpable, et persistance de la rétraction mamelonnaire.

Vue la bonne réponse clinique à la chimiothérapie, la patiente a été candidate à un traitement chirurgical.

- Chirurgie :

La patiente a bénéficié d'un Patey gauche avec des suites postopératoires simples. L'examen anatomo-pathologique définitif a mis en évidence: Sur la pièce de mastectomie avec curage axillaire gauche :

- Des remaniements fibreux et hémorragiques post-chimiothérapie avec CLI du sein gauche mesurant 4* 4,5* 3cm, de Grade III de SBR (4MSBR), Sataloff : T-A/ N-C, Absence d'embolies vasculaires.
- Les limites de résection chirurgicale n'étaient pas tumorales.
- Absence de maladie de Paget du mamelon.
- 06 ganglions positifs sur 11 avec quelques remaniements hémorragiques et fibreux.

L'examen clinique post-chirurgie a objectivé :

- La cicatrices de Patey propres, sans nodule de perméation.
- Les aires ganglionnaires libres notamment axillaires et sus-claviculaires.
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.
- Chimiothérapie adjuvante :

La décision était de faire 03cures de Taxanes et Anticorps anti-HER2 (trastuzumab) pendant 1 an.

7- Evolution :

Lors de sa 2ème cure, la patiente a rapporté des douleurs, l'examen clinique a objectivé une douleur exquise lors de la pression des apophyses épineuses du rachis lombaire. La scintigraphie osseuse a mis en évidence des foyers d'hyperfixation au niveau du crâne, du sternum, des têtes humérales et des humérus, du rachis dorsolombaire, des articulations sacro-iliaques et coxo-fémorales, compatibles avec des localisations osseuses secondaires.

Une TDM TAP a été demandé afin de compléter le bilan d'extension, n'a pas objectivé d'autres localisations secondaires viscérales.

La décision a été de continuer 4 cures de taxanes et trastuzumab puis réévaluation clinique, biologique et radiologiques.

La patiente est décédée quelques mois plus tard.

➤ **Patiente n°6 : (JANVIER 2010)**

Mlle B.F âgée de 55 ans, célibataire, ménarchée à l'âge de 12ans, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 5mois avant sa consultation par la découverte a l'autopalpation des seins, la présence d'un nodule du sein gauche, ayant rapidement augmenté de volume dans 3mois, sans signes inflammatoires en regard.

2- L'examen clinique :

L'examen clinique a objectivé au niveau du :

- Sein gauche : une volumineuse tuméfaction faisant 5cm de grand axe,

Au niveau du QII, de consistance molle, non douloureuse, mobile par rapport aux 02 plans, sans signes inflammatoires en regard.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence une adénopathie axillaire gauche de 1,5cm, mobile sans signes inflammatoires en regard.

La tumeur a été classée cT3N0Mx

3- Echo-mammographie :

L'écho-mammographie a objectivé au niveau du :

Sein gauche : lésion tissulaire du QII de 4 cm classée ACR IV.

L'échographie axillaire a objectivé des adénopathies axillaires homolatérale suspectes de malignité.

4- Examen Anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie du sein revenant en faveur d'un carcinome lobulaire infiltrant, grade III de SBR (5MSBR), avec foyers de nécrose et embolies vasculaires positifs.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale et une radiographie thoracique qui étaient sans anomalies. Une scintigraphie osseuse a été demandée, normale.

Le dosage du marqueur tumoral CA 15-3 était augmenté a 3 fois la normal.

6- traitement:

▪ Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey gauche dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un CLI GRADE II DE SBR, EV+ et pas de composante in situ, RO à 60% et RP à 90%.

▪ 3N+ sur 11.

▪ L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.

▪ Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a reçu 06 cures de 3FEC100 puis 3 docetaxel avec une bonne tolérance clinique et biologique.

7. Evolution :

La patiente a été adressée pour radiothérapie externe; puis perdue de vue avec un recul de 24 mois. La famille a été contactée pour voir le devenu de la patiente mais le téléphone ne répond pas.

➤ **Patiente n°7 : (mars 2010)**

Mme G.A âgée de 61ans, veuve, nullipare, n'ayant jamais pris de CO, ménopausée depuis 06ans, sans THS, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à un mois avant sa consultation par la découverte lors de l'autopalpation des seins d'un nodule du sein gauche, n'augmentant pas de volume.

2- Examen clinique :

L'examen clinique a objectivé au niveau du : Sein gauche : la présence d'un nodule au niveau de la QSE, mal limité, dure, de 05cm de grand axe, mobile par rapport aux 02 plans et sans signes inflammatoires de la peau en regard. Les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT3N0Mx.

3- Echo-mammographie :

La patiente a bénéficié d'une écho-mammographie, objectivant :

Sur les clichés mammographiques :

- Présence d'une masse polylobée légèrement spiculée étendue sur 40mm au niveau du QSE gauche.
- Absence de microcalcifications groupées en foyer
- Sein droit pas d'anomalie.

Sur le complément échographique :

- Présence d'une masse polylobée hétérogène de 40*31mm à centre nécrosé située au niveau du QSE gauche,
- Deux ADP hypoéchogènes arrondies axillaires gauches d'environ 11 mm.

La lésions a été classée ACR IV.

4- Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut revenant en faveur :

- D'un CLI moyennement différencié et infiltrant de grade II de SBR (2+3+2), 4MSBR. Absence d'emboles vasculaires. Absence de composante in-situ ou d'engrainement péri-nerveux.
- RO : absence de marquage des cellules tumorales, RP : non faits.
- HER2 : marquage membranaire intense mais discontinu, score2.

5- TRAITEMENT:

▪ Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey gauche dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur d' CLI GRADE II DE SBR, et pas de composante in situ, RO – et RP non fait.

- 4N+ sur 16.
- L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.
- Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a reçu 06 cures de 3FEC100 puis 3 docetaxel avec une bonne tolérance clinique et biologique.

7- Evolution :

La patiente a été adressée pour radiothérapie externe, puis perdue de vue avec un recul de 17 mois.

➤ **Patiente n°8 : (avril 2011)**

Mme T.N âgée de 47 ans, mariée et mère de 05 enfants, en péri-ménopause, ayant pris une CO pendant 10ans, sans antécédents médicaux ou familiaux.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 03 mois avant son admission, où la patiente a constaté lors de l'autopalpation des seins la présence d'un nodule du sein droit rétro-aréolaire, sans écoulement mamelonnaire.

2- Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé :

A droite : une masse rétro-aréolaire de 04cm de grand axe mal limitée, indolore, sans signe inflammatoires en regard, de consistance dure, mobile par rapport aux deux plans profond et superficiel.

A gauche : pas de nodule palpable.

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé une adénopathie axillaire droite, de 02 cm de grand axe, fixe par rapport au plan profond, sans signes inflammatoires en regard.

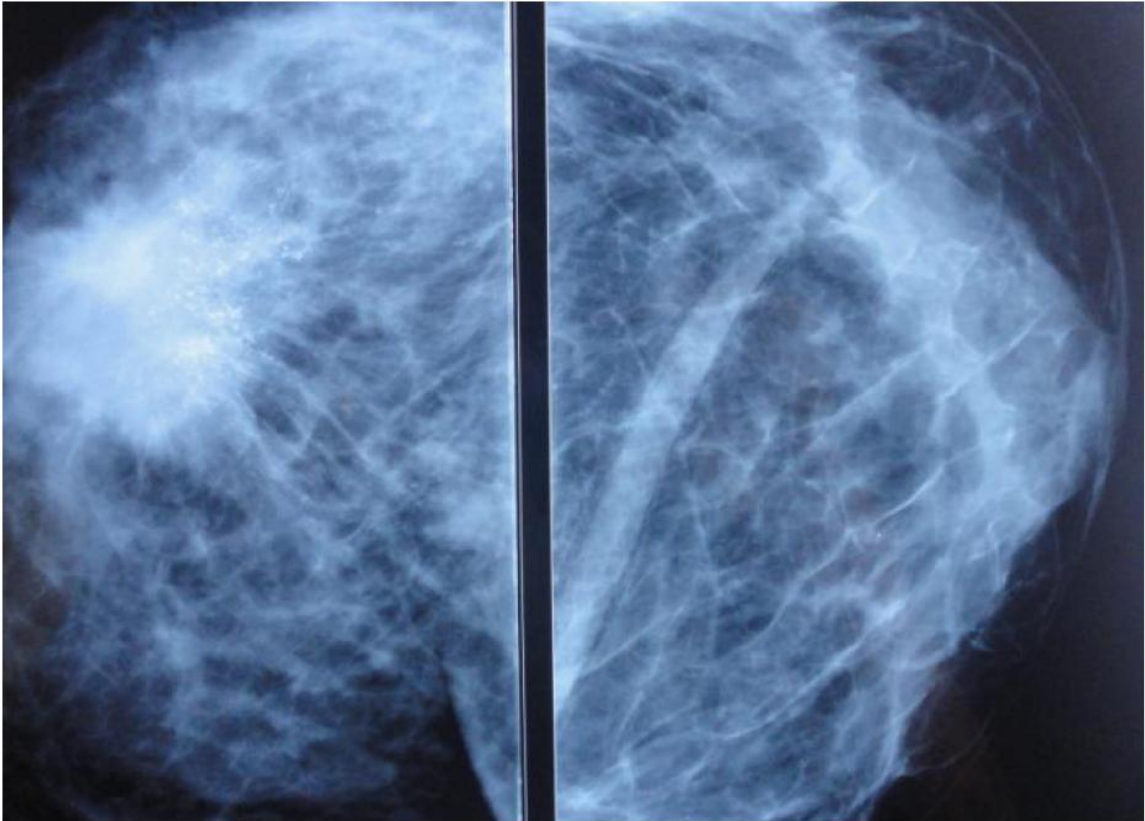
Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT3N1Mx.

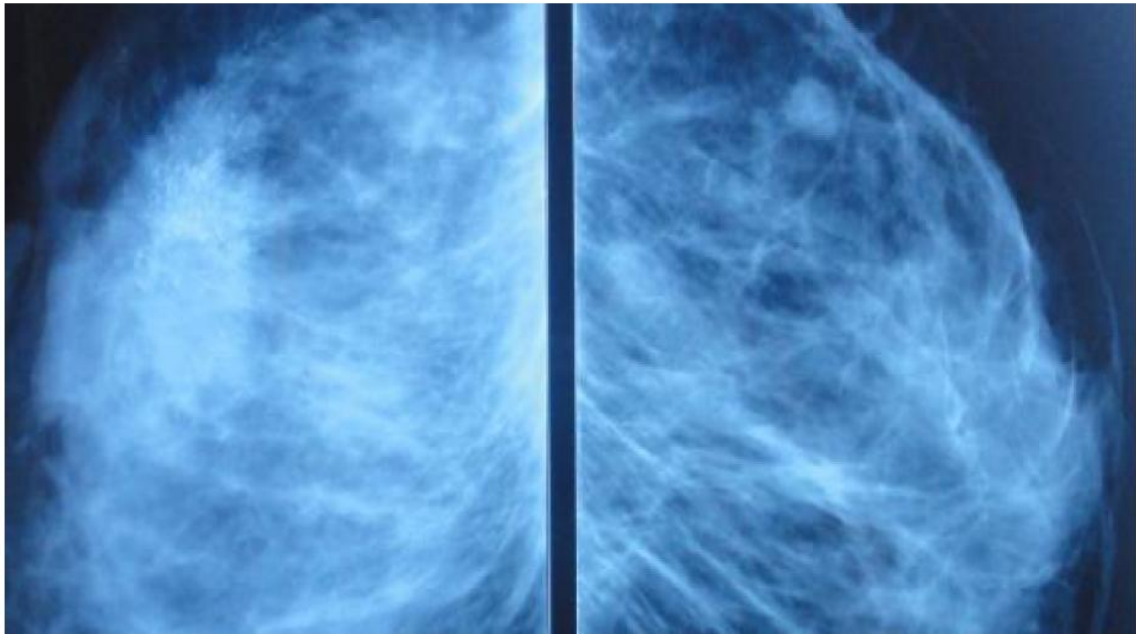
3- Echo-mammographie :

L'exploration radiologique a objectivé au niveau du :

Sein droit : masse tissulaire hypo-échogène hétérogène de contours irréguliers en rétro-aréolaire de 03 cm, accompagnée de polyadénopathies axillaires homolatérales : ACR V.



Incidence de Face



Incidence de profil

Figure 10: les clichés mammographique de la patiente n:8, incidence face et profil

4- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une échographie abdominale qui révélée une image hépatique en rapport avec une localisation secondaire complétée par une TDM TAP qui a confirmé la localisation secondaire hépatique. La SO n'était pas réalisée faute de moyens.

5- Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule objectivant : un CLI grade II de SBR, absence de lésion de carcinome in situ, absence d'embolies vasculaires. Les RH n'étaient pas exprimés et la recherche de la surexpression d'HER2 est positive, score 2.

L'étude par le Ki67 n'a pas été réalisée.

6- Traitement :

Chimiothérapie 1ère ligne métastatique :

La patiente a reçu 04 cures d'anthracyclines (AC60) puis 03 cures de taxanes (Docétaxel) avec une bonne tolérance clinico-biologique.

L'évaluation post-chimiothérapie a objectivé :

Au niveau clinique: la disparition du nodule, des aires ganglionnaires libres, absence de douleurs osseuses.

Au niveau biologique : un dosage du CA 15-3 qui était normal à: 13,90U/ml.

Au niveau radiologique : une TDM TAP était en faveur de localisations secondaires hépatiques et l'apparition de localisations osseuses.

Par ailleurs, le bilan phosphocalcique était normal.

La patiente était en bon control local mais en évolution métastatique à distance.

7- Evolution :

6 mois après le début de la chimiothérapie, la patiente a présentée une altération rapide de son état général puis décédée avec un recul de 10 mois.

➤ Patiente n°9: (mars 2012)

Mme H.K âgée de 47 ans, nulligeste, suivie pour un lymphome B en médecine interne ayant bénéficié d'une cure de chimiothérapie.

1- Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 05 mois avant sa consultation, avec la découverte par les internistes lors de l'examen clinique.

2- Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du :

Sein gauche : la présence d'un nodule du QSE, qui fait 4,5 mm de grand axe, mal limité, dure, indolore, mobile par rapport aux 02 plans.

Sein droit : RAS

L'examen des aires ganglionnaires est libre.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : T2 N0 Mx.

3- Echo-mammographie :

L'exploration radiologique a révélé :

Sur les clichés mammographiques :

- Présence d'une asymétrie de densité du QSE du sein gauche avec une désorganisation architecturale avec foyers de microcalcifications classées ACR IV.

Sur le complément échographique

Au niveau du sein gauche : Une infiltration glandulaire du QSE du sein gauche au sein de laquelle une lésion hétérogène mal limitée, a contours irréguliers de 2 cm de diamètre.

ADP axillaires bilatérales infracentimétriques.

La lésion a été classée ACR IV.

Lésion kystique du sein droit classée ACR II

4- Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodules objectivant : un CLI grade I de SBR, absence de lésion de carcinome in situ, absence d'embolies vasculaires. Les RH étaient exprimés à 100% pour les RE et a 60% pour les RP et la recherche de la surexpression d'HER2 score 0.

L'étude par le Ki67 a montré un marquage des cellules tumorales estimé a 20%.

5- Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP:

Des micronodules et nodules pulmonaires avec un épaissement pariétal intéressent toutes la paroi gastrique, splénomégalie, ganglions latéro-aortiques et inter aortico-cave et des lésions osseuses d'allure secondaires.

6- Traitement:

▪ Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un PATEY gauche dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur de **deux foyers** de CLI GRADE I DE SBR, EV- et pas de composante in situ, avec les limites périphériques, profondes et les quadrants sont tumoraux..

- 13N+ sur 14 avec effraction capsulaire.

- une lésion est situé a 0,8 cm de la face profonde et a 13 cm de la limites interne, a 4cm de la limite externe, a 5 cm de la limite inferieure et a 4 cm de la limite supérieure.
- la deuxième lésion est situé a 2,2 cm de la face profonde et a 4 cm de la limites interne, a 6,2cm de la limite externe, a 3 cm de la limite inferieure et a 5 cm de la limite supérieure

7- Evolution :

Reprise du lit tumoral a été réalisé avec des limites de résection externe et interne sont saines et les limites profondes, inferieure et supérieure sont tumorales,

La patiente a été adressée pour chimiothérapie, ou elle a bénéficiée de 3 cures puis elle a présentée une altération de l'état général pour laquelle elle a été hospitalisé en oncologie puis en médecine interne ou elle a bénéficié d'une TDM TAP dont le résultat est en cours.

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age	38	40	54	50	53	55	61	47	47
Parité	2	2	5	0	4	0	0	5	0
Ménopause	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
Allaitement	oui	oui	oui	non	oui	non	non	oui	non
Pilules OP	non	oui	oui	non	oui	non	non	oui	non
ATCD pers	ras	RAS	Hyperplasie lobulaire	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	Lymphome B
ATCD familiaux	ras	RAS	non	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS	RAS
Délais	3 mois	1 ans	3 mois	5 mois	2 mois	5 mois	1 mois	3 mois	5 mois
Circonstance	Nodule	nodule	nodule	nodule	nodule	nodule	nodule	nodule	nodule
Sein	gauche	gauche	gauche	droit	gauche	gauche	gauche	droit	gauche
Taille des Tm	4 cm	7 cm	4cm	4 cm	8 cm	5 cm	5 cm	4 cm	4.5cm
Siège	QSE	QII	QSE	QSE	JQS	QII	QSE	retro aréolaire	QSE
Bilatéralité et multifocalité	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
inflammatoire	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
ADP	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
classification	T2N1M0	T3N0MX	T3N1MX	T4Cn1Mx	T4dN2Mx	T3N0MX	T3N0MX	T3N1MX	T2N0MX
Taille radiologique	3,5 cm	5 cm	3 cm	3 cm	4cm	4cm	4cm	3cm	2-cm
ACR	IV	IV	V	V	V	IV	IV	V	IV
cytoponction	non	non	non	non	non	non	non	non	non
Biopsie	CLI	CLI	CLI	CLI	CLI	CLI	CLI	CLI	CLI
extemporane	non	non	oui	non	non	non	non	non	non
tumorectomie	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	non

Grade histologique	III de SBR	III de SBR	I de SBR	III de SBR	II de SBR	III de SBR	II de SBR	II de SBR	I de SBR
RH	+	+	+	+	-	+	-	-	+
HER2	Non fait	Non fait	Score 0	Non fait	+ score 3	Non fait	Non fait	Score 2	Score 0
CHIRURGIE	Patey	Patey	Patey	Patey	Patey post chimio	Patey	Patey	non	Patey
chimiothérapie	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Radiothérapie	Oui	Non	Non	Oui	Non	oui	Oui	Non	Non
Hormonothérapie	oui	oui	oui	oui	non	----- -		non	-----
recul	18 mois	27 mois	72 mois	10 mois	12 mois	24 mois	17 mois	10 mois	10 mois
récidive	----- ----- -	non	Sous TTT	Décédée	Décédée	----- ---	Perdu de vue	Décédée	

Tableau 1 : Le résumé des 9 observations cliniques

DISCUSSION

IV-DISCUSSION

1- EPIDEMIOLOGIE et FACTEURS DE RISQUES

A- La fréquence:

Le carcinome lobulaire représente 2,8 % à 6 % de l'ensemble des lésions malignes du sein. Il constitue, par sa fréquence, le deuxième type histologique après le cancer galactophorique (canaulaire) dont la fréquence est de 85%(4-5).

1- Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est défini (selon l'OMS) comme un carcinome intéressant les canalicules intra-lobulaires sans envahissement du tissu conjonctif voisin.

Le CLIS est une lésion rare : son incidence est de 2 à 3 % des cancers du sein. Il est considéré comme un facteur de risque de cancer invasif plus qu'un état cancéreux. Sa fréquence varie selon les auteurs entre 0,8 et 3,8 %(12,16), et il est retrouvé sur 0,8 à 2 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes.

Dans notre série aucun cas de CLIS n'a été rapportée, et ceux-ci est du au diagnostic tardif des cancers du sein chez toutes les femmes même si le délai moyen de consultation est de 3,1 mois.

2- Carcinome lobulaire invasif (CLI) :

Les carcinomes lobulaires infiltrants représentent 4 à 10% des cancers du sein(7). Leur originalité tient essentiellement à leur difficulté diagnostique et à leur particularité métastatique évolutive (8-9-14).

Le CLI est le deuxième type de cancer du sein invasif après le canalaire.

Dans notre série le CLI du sein a été retrouvé chez 9 patientes, sur 520 cas de cancers du sein soit un pourcentage de 1,76 % des cancers du sein.

Auteurs	Fréquence (%)
AGRWAL T	10
MARIE D et HARAKE	8-14
A.FRANCIS et D.W.ENGLAND	10-15
Notre étude	1,76

Tableau 2 : La fréquence du CLI

Dans notre étude, la fréquence de CLI dans l'ensemble des cancers du sein, est inférieure par rapport aux autres études (tableau 2).

3-Association du CLIS et du Carcinome infiltrant :

Le CLIS peut être associé à d'autres types de carcinomes infiltrants que lobulaires(20).

Le carcinome lobulaire in situ est associé à un cancer micro-invasif dans 5% des cas.

L'association du CLIS à un cancer invasif augmente le risque de cancer bilatéral synchrone et métchrone et donc par conséquent aggrave le pronostic (6-20).

Aucun cas d'association n'a été rapporté dans notre série

B-L'age et le sexe :

1-L'age:

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein(23). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale. Par contre aucune étude n'a été rapportée sur un lien entre le carcinome lobulaire et l'âge des premières menstruations.

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent

précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause(25), dont le mécanisme est la production prolongée des hormones ovariennes(25).

L'âge moyen de nos patientes était de 48.3 ans avec des extrêmes allant de 30 ans à 61 ans.

Age	< 45ans	45-55 ans	>55 ans
Nombre	2	6	1
%	22.2	66.6	11.1

Tableau 3 : Classification de nos patientes par section d'âge.

L'âge de prédilection classique est la périménopause, la moyenne d'âge est de 50 ans, avec des extrêmes variant de 30 à 74 ans (52). Ainsi les résultats de notre étude se rapprochent des constatations épidémiologiques.

Auteurs	Age moyen (ans)	Extrêmes
Hakan MERSEIN	52	36 à 70
P.j. Kneeshaw	57	43-72
Drik O.WATERMANN	62,3	50 à 75
Note étude	48.3	30 à 61

Tableau 4 : Age moyen de survenue du CLI

2- Le sexe

Le cancer du sein chez l'homme représente 1 % des cancers masculins et moins de 1 % des cancers du sein. Il est rare chez l'homme, 100 fois moins fréquent que chez la femme.

Il faut noter que la fréquence des cancers bilatéraux et des cancers multiples (14% contre 7% chez la femme) est plus importante (7).

L'évolution locale est souvent plus rapide que chez la femme car la glande mammaire a un petit volume(1).

Le cancer lobulaire invasif est très rare chez l'homme parce que le sein de l'homme est dépourvu de lobules (36). Cependant dans une étude publiée en 2008 sur 52 cas de cancer du sein chez l'homme, seul 6,5% était des carcinomes lobulaires (141-143).

C-Parité :

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares(28). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements(29). Toute fois il n'y a pas d'étude qui rapporte l'existence d'un lien entre les carcinomes lobulaires et la multiparité ou la nulliparité.

La nulliparité est un facteur de risque de survenue du cancer du sein admis par tous les auteurs (13), et l'incidence du cancer du sein diminue avec le nombre d'enfants.

20 % des patientes ayant un cancer lobulaire associé à un autre cancer du sein sont multipares (13).

Dans notre étude, quatre patientes étaient nullipare et les autres patientes étaient des multipares.

D- La contraception oestro-progestative :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste(26). Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée

d'utilisation et est indépendant du type d'oestrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulterait sera important(26). En revanche les études n'ont pas montré l'existence d'un lien spécialement entre les carcinomes lobulaires et la prise de contraceptifs oraux. (143-146-147).

Dans notre série 4 patientes sur 9 étaient sous contraception oestro-progestative de durée variable soit 44,44 %.

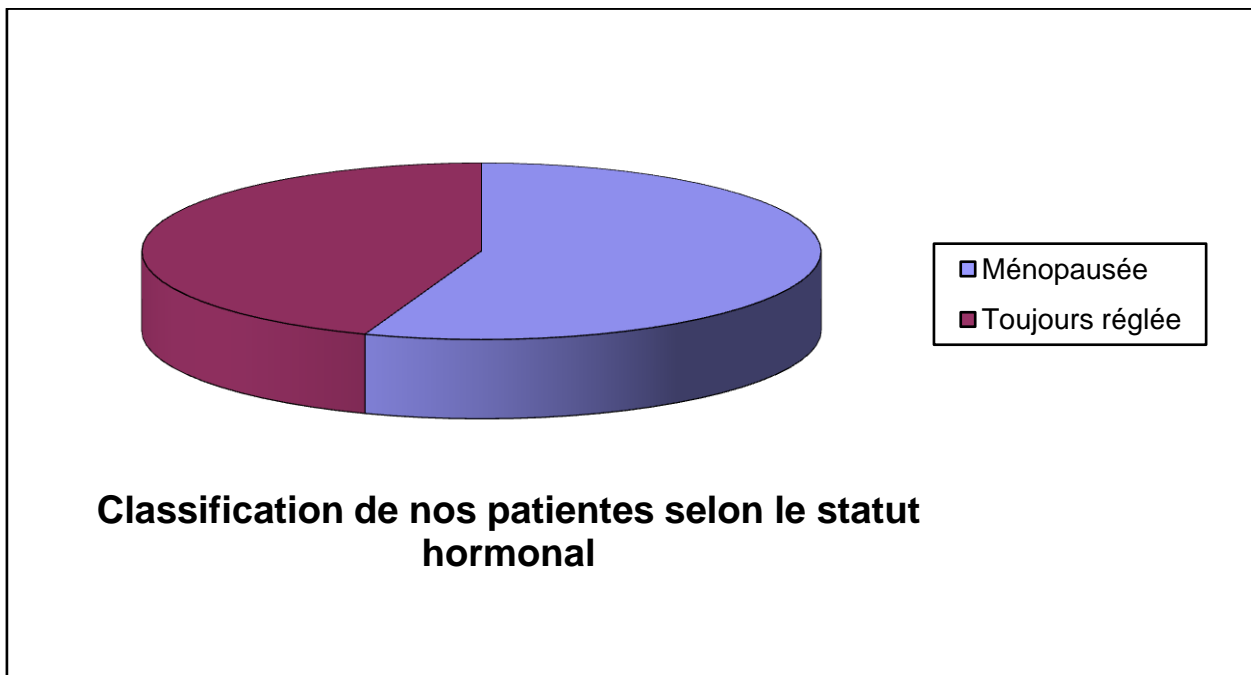
E- Le statut hormonal :

Les femmes avec CLIS sont généralement plus jeunes que celles avec un cancer du sein infiltrant. L'âge moyen de survenu du CLIS est la quarantaine (56,60) et presque les deux tiers sont en phase préménopausique contrairement aux patientes avec un cancer infiltrant.

Si on établit arbitrairement l'âge de ménopause à 55 ans, 70 % de nos patientes étaient à l'âge de préménopause dont deux patientes étaient des femme jeune (≤ 40 ans), et moins de 20 % étaient à l'âge de post- ménopause(tableau 5) .

	Ménopausée	Toujours réglée
Nombre	5	4
%	55.55	44.44

Tableau 5 : Classification de nos patientes selon le statut hormonal.



Secteurs 1 : Classification de nos patiente selon le statut hormonal

Le THS est prescrit pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé(25,27), et ce risque augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, ce risque est augmenté de 26% à 35 %(25,27). Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement.

Les données de la littérature ont confirmé que la prescription de THS est associée à un excès de risque de développer un carcinome lobulaires (144). Ainsi, dans la MILLION WOMEN STUDY, le risque relatif de CLIS chez les utilisatrices par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de THS était de 2,82 alors qu'il n'est que de 1,56 pour le carcinome canalaire in situ (145-143).

Aucune de nos patientes n'étaient sous THS.

F- La grossesse :

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un

cancer pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement (89-171). C'est une situation de plus en plus fréquente du fait de l'augmentation du nombre de grossesses dans les troisième et quatrième décennies. Le cancer du sein est le premier cancer par ordre de fréquence associé à la grossesse chez la femme âgée de plus de 30 ans. Son incidence est estimée entre 0,2 et 3,8 % des cancers du sein (171,172). Le diagnostic doit systématiquement être évoqué devant l'apparition d'une masse, d'une adénopathie ou d'un écoulement sanglant. Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [174] que chez la femme non enceinte.

Dans notre étude, aucun cas d'association n'a été rapporté.

G- L'Allaitement maternel :

Une étude a montré que les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité(30). Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois(30).

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées(24). D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connue. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles, la lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'oestrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux oestrogènes chez la femme(31). Il a été montré que le niveau d'oestrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant

plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares(32).

Dans notre série aucune de nos patientes n'était allaitante.

H- Les antécédents :

1-Antécédents personnels de mastopathies bénignes:

Les mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein, ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie ce d'autant qu'elle est atypique qui nécessitent toute notre attention ce d'autant qu'il n'y a actuellement aucun examen paraclinique qui permette de distinguer avec certitude l'hyperplasie atypique du cancer in situ, ni de prédire l'évolution éventuelle de l'un vers l'autre (175).

Le fibroadénome du sein est considéré comme une lésion sans gravité, mais le contingent épithélial de cette tumeur peut subir une transformation maligne. Le fibroadénome apparaît presque toujours chez des femmes plus âgées dont l'âge moyen est de 20 années supérieur à l'âge moyen des femmes qui présentent un fibroadénome classique (39-175).

Dans notre série une patiente avait un ATCD d'hyperplasie lobulaire deux ans avant l'apparition du nodule.

2-Antécédents familiaux de cancer du sein:

Les antécédents familiaux (surtout du côté maternel) de cancer du sein, particulièrement en pré ménopause sont considérés comme un facteur de risque. Ce risque étant particulièrement grand en cas de cancer pré ménopausique chez un ascendant. L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein majore le risque de cancer contralatéral pour la plupart des auteurs. Dans les cancer lobulaires du sein, l'antécédent familial est retrouvé dans environ 15 à 20%, par rapport a 40 à 65% dans les carcinomes canauxaires (6-38).

Cependant aucune de nos patientes n'avaient ce facteur.

I- Obésité – Alimentation :

Chez la femme après ménopause, on a pu démontré qu'il existe une corrélation positive entre le nombre de calories ingérés, la consommation de graisses animales, cholestérol, alcool, café, sucre et le taux de cancer du sein, on a expliqué cette corrélation par un accroissement considérable de la sécrétion des œstrogènes, ainsi la consommation de ces aliments et le manque d'activité physique sont soupçonnés de favoriser la survenue de cancers du sein (8), alors que le tabagisme a un rôle protecteur (39).

J- Prédispositions génétiques du cancer lobulaire du sein:

10 à 15 % des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent une histoire familiale de cancer de sein et de l'ovaire ou autres maladies comme le cancer du côlon ainsi que le cancer de la prostate chez l'homme. Dans ces familles un gène défectueux comme BRCA 1 et BRCA2 (Breast and Ovarien Cancer gène 1 and 2) peuvent être retrouvés(33).

Chez ces patientes le risque de présenter une néoplasie mammaire est nettement supérieur au risque de la population générale et peut atteindre 75%.

La moyenne d'âge du diagnostic d'un cancer du sein chez une personne BRCA1 positive est aux alentours de 40 ans tandis que dans la population générale, l'âge moyen se situe plutôt aux alentours de 60 ans (34).

Une perte d'expression ou une inactivation du gène CDH1 codant pour la protéine d'adhésion E-cadhérine est très fréquemment observée dans les proliférations lobulaires (invasives ou non) (139) contrairement aux proliférations canalaire. La perte d'expression de l'E-cadhérine dans les CLIS peut être secondaire a une association de différents mécanismes conduisant a une inactivation des deux allèles du gène : mutation somatique du gène, perte d'hétérozygote, ou encore

hyperméthylation du promoteur. Un déficit héréditaire en E-cadhérine de transmission autosomique dominante a également été décrit dans des familles où l'on observe un sur-risque de cancer lobulaire du sein (140-143).

En cytogénétique, une étude récente a montré que les lésions de CLIS ont de nombreuses expressions chromosomiques en comparaison avec celle rapportées pour les autres types de cancer du sein. Cette analyse a montré que la perte du 16q et le gain du 1p était l'altération chromosomique la plus détectée, dans les 17 cas de l'étude (88% étaient positives). La plupart des cas présentaient un résultat anormal lors du test de configuration des E-cadhérine, ce qui confirme que la modification de la E-cadhérine contribue à la néoplasie phénotype dans les CLIS, suggérant qu'un mécanisme unique est responsable de ces deux changements dans certains cas au moins (105). Une autre étude récente a montré que la perte du 16q et le gain du 1p était un facteur de risque d'évolution vers le carcinome invasif (141-143).

Par ailleurs et par rapport aux carcinomes canauxaux invasifs, les carcinomes lobulaires invasifs présentent des taux inférieurs de la surexpression de l'erb-B2 (105).

II- ETUDE CLINIQUE:

A- Circonstances de découverte:

Les cancers lobulaires ont une symptomatologie, en général, moins riche que les carcinomes intracanauxaux. Ils sont de découverte fortuite dans 20% des cas (13,45).

L'âge moyen de survenue du CLIS est de 40 à 50 ans, soit 10 à 15 ans plus tôt que l'âge de découverte du cancer invasif.

1-Découvertes à l'occasion de signes cliniques (tableau6):

- **Une tumeur bénigne de voisinage ou épaissement dystrophique :**
(43% à 82% selon les séries) (44)

- **Un cancer du sein controlatéral antérieur (mammographie systématique)**

La surveillance de l'autre sein chez une patiente déjà opérée pour un cancer du sein permet de retrouver jusqu'à 25% des cancers controlatéraux dont la plupart sont encore au stade in situ.

Une étude faite en 2004 a prouvée que le délai de survenue du CLI est plus long pour le sein controlatéral que pour le sein homolatéral. Ainsi Fisher et al ont montrés que dans 56% de l'ensemble des CLI homolatéraux, sont diagnostiqués au cours des cinq première années d'observation contre seulement 30% pour le sein controlatéral(148).

Une sur-représentation des CLI est également le plus souvent rapportée pour le sein controlatéral, variant de 44 a 75%(149).

c- Mastodynies :

Une Mastodynie plus ou moins ancienne avec un sein normal à l'examen clinique(tableau III).

d- La maladie de Paget du mamelon:

La tuméfaction est le signe d'appel le plus fréquent (40% à 80% des cas), elle permet le diagnostic de 5% des carcinomes lobulaires in situ(16).

e- L'écoulement :

Pour le cancer lobulaire in situ, l'écoulement sanglant ou séreux peut se rencontrer, mais le plus souvent c'est une autre symptomatologie qui fera pratiquer le bilan Sénologique (16).

Signes d'appel	CLIS (%)
-Un épaissement (dystrophie)	55
-Un cancer du sein controlatéral antérieur	25
- Des mastodynies isolées ou associées à un autre signe	10
-Une maladie de Paget du mamelon	5
-Un écoulement séreux ou sanglant	5

Tableau 6 : signes d'appel d'un CLIS(16)

2-Découverte lors du dépistage orienté:

La grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage et recommande un dépistage systématique par mammographie des femmes de 50 à 69 ans, voire au-delà. La détection précoce des tumeurs par le dépistage reste un outil important de la lutte contre le cancer du sein évolué. L'enjeu est de mettre en œuvre un dépistage de la meilleure qualité possible.

Ainsi le diagnostic de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique du sein est de plus en plus fréquemment porté. Ceci est lié à plusieurs phénomènes: consultation plus précoce devant un signe clinique auparavant négligé et une augmentation de la fréquence des examens de dépistage.

3- Découverte à l'occasion d'une métastase(13) :

Le cancer lobulaire du sein peut être découvert à l'occasion d'une métastase au niveau du: péritoine, rétro-péritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique (utérus, ovaires) qui sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est l'os, la peau occupe la troisième place (nodules de perméation).

L'atteinte du foie et du système nerveux central, poumon et plèvre est plus rare(13).

Dans notre étude(tableau7) Le nodule mammaire a été le principal signe révélateur chez toutes les patientes (soit 100 %), il a été associé à des signes inflammatoires chez 1 patiente (soit 09.09 %).

CDD	Nombre	%
Nodule du sein	9	100%
Sein inflammatoire	1	09,09
Mastodynies	1	09,09
Ecoulement mamelonnaire	0	0
Adénopathie axillaire	0	0
Examen des seins dans le cadre d'une autre pathologie	1	09.09
Dépistage de masse	1	09,09

Tableau 7 : les circonstances de découverte (CDD) de cancer du sein chez nos patientes.

B- Examen clinique(13) :

1-Inspection :

- **Technique :**
 - Seins face et à jour frisant,
 - Patiente debout et penchée en avant,
 - Bras pendants et relevés.

- **Résultats(figure 11) :**

- Seins : volume, forme, symétrie,
- Mamelon : ombilication, symétrie, aspect,
- Galbe mammaire: ride spontanée ou provoquée par le changement de position
- Aspects des téguments : couleur, vascularisation, œdème.

2-Palpation :

- **Technique :**

- mains chaudes à plat,
- pression douce par mouvements rotatifs doux écrasant la glande sur le grill costal,
- quadrant par quadrant.

- **Résultats :**

- a-tumeur :**

- ❖ Intérêt d'un schéma : taille, siège, unique ou multiples,
- ❖ Formes, limites, consistance, sensibilité, régularité.
- ❖ Adhérences : peau (rides provoquées), pectoral (manoeuvre d'abduction contrariée de Tillaux).
- ❖ Pression mamelonnaire a la recherche d'un écoulement provoqué (figure 12).

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. Ainsi les tumeurs de plus de 5 cm sont retrouvées dans 22% des CLI alors qu' il ne représente que 14% des carcinomes canauxiers.

- b -Les aires ganglionnaires:**

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires doit être systématique, quels que soit les résultats de l'exploration du sein. En cas d'adénopathies bilatérales, il faut explorer les autres aires ganglionnaires.

Cliniquement, le diagnostic du carcinome lobulaire est plus tardif que dans les cancers canaux, car il est souvent paucisymptomatique : nodule indolore souvent de grande taille, une mastodynie ou un écoulement mamelonnaire séreux au sanglant, tumeur bénigne ou dystrophie, voire parfois asymptomatique dans 20 % des cas (76).

Selon une étude faite par A. Francis et D.W.England à propos de 22 cas de CLI, l'examen a permis d'objectiver un nodule palpable chez 19 patientes. La taille tumorale était ≥ 3 cm chez 7 patientes, de 15 mm chez 3 patientes et de 10 mm chez quatre patientes (90).

Dans notre étude (tableau8) L'examen clinique a permis d'objectiver un nodule palpable chez les 9 patientes dont 7 patientes avaient une tumeur ≤ 5 cm (soit 77.77%), et 2 avaient une tumeur > 5 cm (22.22%). 7 patientes avaient une tumeur au niveau du sein gauche (soit 77,77%) et une au niveau du sein droit (soit 09,09%), 1 patiente avait un cancer bilatéral.

On a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) : 55,55% soit 5 patientes sur 9. Pour les autres : deux cas au niveau du quadrant inféro-interne (22,22%), 1 cas au niveau de la JQS, et un cas au niveau rétro-aréolaire. (09,09%).

Aspects cliniques	Nombres de cas	Pourcentage %
<u>Siège</u>		
Sein droit	2	22,22
Sein gauche	7	77,77
<u>Topographie</u>		
QSE	5	55,55
QSE-QSI	1	09,99
QSE-QIE	0	
QII	2	22,22
QSI-QII	0	0
Rétro-aréolaire	1	09,99
<u>Taille</u>		
≤5cm	7	77,77
>5cm	2	22,22
0cm	0	0

Tableau 8 : Caractères cliniques des nodules du sein

L'examen clinique, par ailleurs, a révélé des adénopathies palpables chez 6 des 9 patientes (66,66%).



Figure 11 : Les anomalies cutanés (13)



Figure 12 : Ecoulement mamelonnaire et multiporique (13)

C- Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :

1 – Le siège :

Le cancer lobulaire siège plus fréquemment dans le sein gauche que dans le sein droit, préférentiellement le quadrant supéro-externe (QSE)(2).

➤ Selon le sein:

La localisation dans le sein gauche est prédominante; Dans une série publiée de 2017 patientes, le sein gauche est affecté chez 50% des patientes, le sein droit chez 39 % et les deux seins chez 10,4%(2).

Dans notre série 7 patientes avaient une tumeur au niveau du sein gauche (soit 77,77%) et une au niveau du sein droit (soit 09,09%), 1 patiente avait un cancer bilatéral.

➤ Selon le quadrant :

LAMBIOID et SHELLY sur neuf mastectomie ont trouvés que la localisation la plus fréquente est au niveau du QSE (25%).

Quadrants	Fréquence (%)
Supéro - externe	25
Supéro - interne	13,9
Inféro - externe	1,2
Inféro-interne	0,5

Tableau 9 : Localisation selon le quadrant (2-16).

Dans notre série on a noté une prédominance au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) : 55,55% soit 5 patientes sur 9. Pour les autres : deux cas au niveau du quadrant inféro-interne (22,22%), 1 cas au niveau de la JQS, et un cas au niveau rétro-aréolaire. (09,09%).

➤ Selon la région :

Dans un sens circonférentiel, la maladie est concentrée dans les régions sub-aréolaires et péri-aréolaires. Les localisations rétro-aréolaires sont fréquentes(2).

Ainsi dans notre étude on retrouve une prédominance au niveau du sein gauche et du QSE ce qui rejoint les résultats des autres études.

Aucune étude n'a été rapportée pour expliquer cette prédominance.

2- La multifocalité et la multicentricité

La multifocalité (foyers disséminés dans le même quadrant) est estimée en moyenne à 30 % (10), elle est variable selon les auteurs (16-15). Pour la multicentricité (foyers disséminés dans d'autres quadrants), elle est estimée en moyenne à 50 % (10), elle est variable de 36 % à 70 % selon les auteurs (16-15).

Selinko (138) dans une série de 62 cas de **CLI**, a retrouvé la multifocalité et la multicentricité dans 21% des cas.

Dans notre série la multifocalité a été retrouvée chez une seule patiente, après le résultat de l'anatomie-pathologie de la pièce de mastectomie.

3- La bilatéralité :

Le CLIS est bilatéral dans 30 à 35 % des cas, alors que le carcinome lobulaire invasif est bilatéral dans 25 % à 36 % des cas, ce qui conduit certains auteurs à pratiquer de façon systématique une biopsie controlatérale en miroir (6- 16).

Actuellement Le diagnostic de cancer du sein bilatéral peut être suspecté : en dehors de toute expression clinique, lors de la découverte fortuite par échomammographie du sein controlatéral, dans le cadre du suivi des cas de cancers du sein unilatéraux traités ou dans le cadre d'une mammographie de dépistage. Mais aussi peut être suspecté devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction du mamelon ou la découverte d'une adénopathie axillaire.

Le tableau diagnostique du cancer du sein bilatéral, le plus souvent rencontré dans la littérature, associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale dans 43,5 % des cas (175). Cette dernière situation était également fréquente dans les deux séries détaillant les modalités diagnostiques avec des taux rapportés de 34 % pour Polednak et al. (177) et 45 % pour De La Rochefordière et al. (176).

Dans la série de Polednak et al. en 2003, 104 patientes parmi 300 soit 34,7 % avaient un CSBS sans traduction clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à la mammographie. Dans celle de De La Rochefordière et al. en 1994, le taux de CSBS sans traduction clinique était seulement de 7 %. Ces différences pourraient s'expliquer par la généralisation du dépistage par mammographie permettant un diagnostic plus précoce de lésions non palpables.

En outre, la capacité diagnostique de la mammographie, accrue par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones pour certains auteurs, cancers qui seraient diagnostiqués plus précocement (177).

Dans notre série la bilatéralité a été retrouvée chez une seule patiente et dont le diagnostic a été fait par mammographie.

4-La taille

Aucune étude n'a été rapportée dans la littérature permettant d'établir un lien entre le CLI et la taille de la tumeur

D-La classification clinique : TNM/PEV

1-Classification anatomo-clinique: (TNM-UICC) (13,47)

La classification clinique TNM peut être complétée et précisée ultérieurement par des critères provenant de la pièce opératoire = classification histopathologique

p.TNM .

La classification TNM–UICC (UICC 1997, révisée en 2002 et 2009)

a) : tumeur primitive = pT(13,47)

Tx = détermination de la tumeur primitive impossible = pTx

T0= pas de signes de tumeur primitive, découverte à l'examen histologique des pièces =T0.

Tis = pré- invasive carcinome (carcinome in situ) = pTis

T1 = tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension = pT1

-T1mic = Micro- invasion $<$ 0,1cm dans sa plus grande dimension.

Note: La micro- invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1cm. Quand plusieurs sites de micro- invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro- invasion. (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro- invasion doit être notée.

- T1a Tumeur $>$ 0,1 cm et \leq 0,5 cm dans sa plus grande dimension

- T1b Tumeur $>$ 0,5 cm et \leq 1 cm dans sa plus grande dimension

- T1c Tumeur $>$ 1 cm et \leq 2 cm dans sa plus grande dimension

T2= 2cm $<$ T \leq 5cm dans sa plus grande dimension = pT2.

T3= tumeur $>$ 5 cm dans sa plus grande dimension = pT3.

T4= tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau =pT4.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles inter- costaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

- T4a = extension à la paroi.

- T4b = extension à la peau.

- T4c = à la fois 4a et 4b.
- T4d = carcinome inflammatoire.

Note: le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTx sur le plan histologique.

b) N : Adénopathies régionales: pN(13,48)

(Déteçtées à l'examen clinique ou radiologique)

- Nx = Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
- N0 = Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
- N1 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles.
- N2 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.
- N2a = Ganglions axillaires homolatéraux fixés.
- N2b = Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.
- N3 = Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes).
- N3a = Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux.
- N3b = Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects.

- N3c = Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.

c) M : métastases à distance =pM(13,48)

Mx : détermination impossible d'extension métastatique

M0 : absence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires)

M1 : présence de métastase à distance.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
Stade IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	Tous N	M0
Stade IIIB	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 10 : Groupement par stade (47)

2-La classification P.E.V (poussée évolutive du cancer)

Est basée sur l'augmentation de la taille de la tumeur et sur la présence ou non des signes inflammatoires. L'augmentation de la taille tumorale est une donnée très subjective qui fait appel aux dires de la patiente(13).

La PEV 1 = correspond aux formes ayant doublé de volume dans les 6 mois précédant la consultation, sans manifestations inflammatoire.

La PEV2 = concerne les formes avec manifestations inflammatoires (œdème et /ou érythème) localisées en regard de la tumeur.

La PEV3 = correspond aux formes avec manifestations inflammatoires diffuses à tout le sein

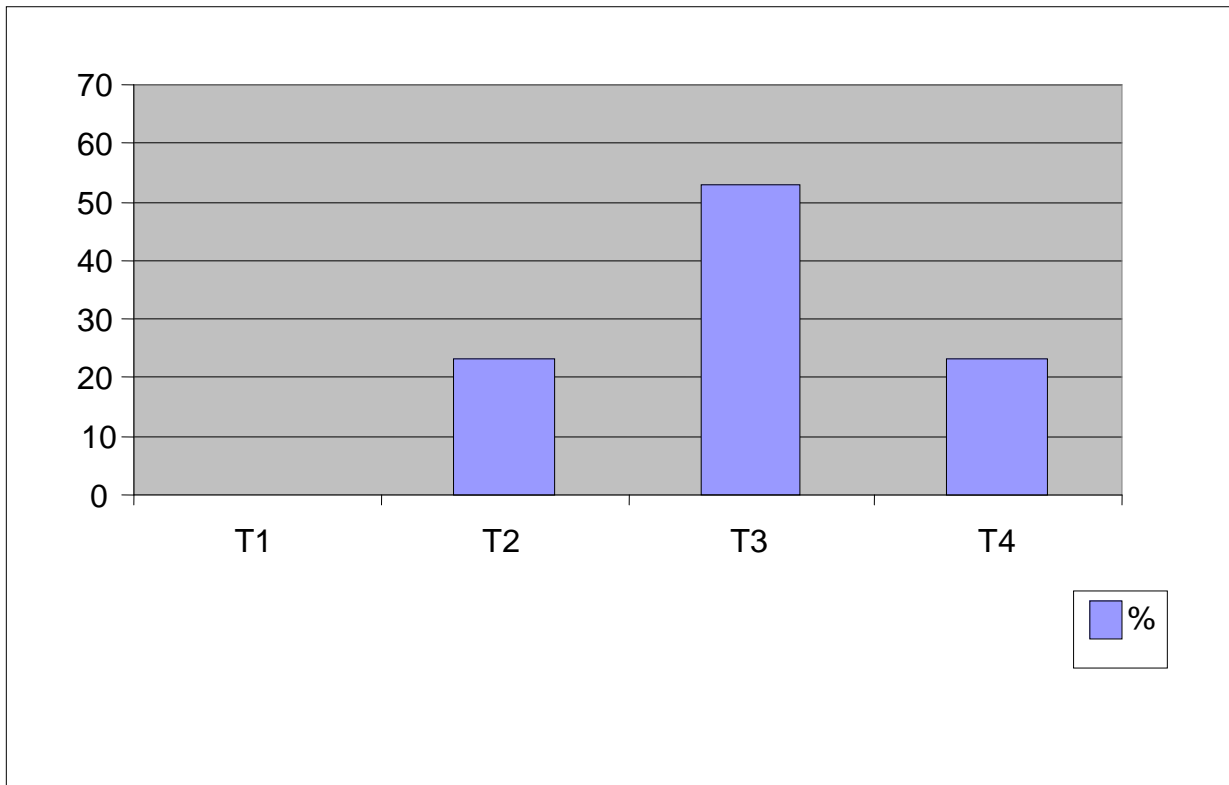
Toutes les autres formes sont dites P.E.V0.

Au terme du bilan clinique nos malades étaient classées selon la classification TNM (tableau 11). Pour la taille tumorale aucune patiente (soit 09,09 %) n'avait de tumeur classée T1, deux patiente avait un tumeur classé T2 (22,22%), 5 patientes (soit 55,55 %) avait une tumeur classée T3 et 2 patientes avaient une tumeurs classés T4 (soit 22,22%).

Les adénopathies ont été retrouvés chez 5 des 09 patientes (55,55%) dont 4 patientes classées N1 et une patiente classé N2.

Taille de la tumeur	Nombre	%
T1	0	09,09
T2	2	22,22
T3	5	55,55
T4	2	22,22

Tableau 11 : La taille des tumeurs.



Histogramme 1 : Répartition de nos patientes selon la taille de la tumeur

III- ETUDE PARACLINIQUE

A- LA MAMMOGRAPHIE:

1-CLIS :

La mammographie est l'examen capital, on propose de la réaliser chaque fois qu'un symptôme clinique est présent(13,49).

Il n'y a pas d'image mammographique caractéristique du CLIS. En conséquence, on ne peut pas distinguer le CLIS du tissu glandulaires de mastopathie ou du tissu normal. Une asymetrie ou des microcalcifications sont rarement découvert à la mammographie.

Dans la plus part des cas dont lesquelles on trouve un CLIS dans des régions avec des microcalcifications détectables à la mammographie, le CLIS siège uniquement au voisinage de ces microcalcifications (44) (figure 12).

La fréquence de foyer des calcifications est de 33% pour ASHIKARI et Coll. Les

microcalcifications sont groupées en amas, de taille variable, plusieurs foyers sont parfois disséminés dans un ou deux seins (figure 12,13)

Les calcifications peuvent être présentes jusqu'à 2 cm loin du foyer de CLIS (43-76-118) (figure 12).

Dans notre série aucun cas de CLIS n'a été rapporté.

2- CLI :

Les aspects les plus fréquemment rencontrés:

a- Masse spiculée à centre dense (fig 14)

C'est la présentation la plus fréquente de la lésion (60 % des cas dans la série d'Evans) [3]. La masse opaque dense à bords irréguliers, à plus ou moins longues spicules, traduit dans ces cas une lésion d'évolution plus lente, avec un stroma réaction plus marquée. Sous cette forme, le CLI ne présente aucune caractéristique permettant de le distinguer du carcinome canalaire infiltrant (CCI).

b- Masse spiculée à centre non dense (fig. 15)

Cet aspect, est plus souvent rencontré dans les carcinomes lobulaires que dans les canaux.

c- Distorsion isolée de l'architecture (fig.16)

Elle s'observe de façon isolée dans 10 à 20 % des cas selon les séries. Elle s'associe moins souvent à des microcalcifications que le CCI en dehors des formes histologiques mixtes.

On rappelle ici que toute asymétrie glandulaire faisant suspecter un tel aspect doit inciter à la réalisation de clichés centrés avec agrandissement.

d- Asymétrie focale de densité (fig. 17)

Elle représente 5 à 16 % des aspects observés selon les séries. Une simple asymétrie de densité dans un sein dense doit attirer l'attention. La confrontation à l'examen clinique permet de retrouver parfois une masse indurée. Dans ces cas, les

clichés centrés peuvent être négatifs et seule l'échographie mammaire permet de mettre en évidence un syndrome tumoral.

e- Masse peu dense sans caractère spécifique dans un sein de faible densité (fig. 18)

Du fait de la fréquente pauvreté des signes d'infiltration, liée aux spécificités de l'atteinte histologique du carcinome lobulaire infiltrant, toute localisation « glandulaire » ectopique ou atypique (quadrants internes, prolongement axillaire...) doit attirer l'attention et inciter à la réalisation d'incidences complémentaires. Ces dernières lèvent alors facilement le doute en objectivant une masse suspecte constante sous compression localisée.

f- Multifocalité

Une des particularités du CLI est sa tendance à la multifocalité. Dans une série de 130 CLI, Tot *et al.* Retrouvent 49 % d'atteinte unifocale, 12 % d'atteinte multifocale et 28 % d'infiltration diffuse, cette dernière forme étant de très mauvais pronostic [4] (*fig. 17c et 18*).

g- Les microcalcifications:

Les microcalcifications sont beaucoup moins souvent associées à la masse opaque principale que dans le carcinome canalaire (10 à 20 % des cas seulement). Les calcifications peuvent aussi traduire une composante canalaire associée (*fig. 20a, fig. 20b*).

h- Mammographies occultes

Les résultats sont très variables : jusqu'à 50 % des cas dans certaines séries [6]. On définit comme mammographie normale, l'absence de toute anomalie individualisable sur les 4 incidences de base du dépistage. Le plus souvent, il s'agit de seins denses (densités 3 et 4 du BI-RADS). L'échographie s'avère alors positive dans 80 à 90 % des cas [6] (*fig. 21*).

En dehors des seins denses, où la problématique rejoint celle du CCI, le cancer lobulaire peut être à l'origine d'une opacité de tonalité identique au tissu glandulaire environnant (même dans un sein de faible densité) et sans signes d'infiltration.

Dans notre série 8 patientes sur 9 avaient sur le plan radiologique une opacité arrondie bien limitée pour 2 patientes et mal limitée spiculée suspecte pour les autres, une patiente avait une asymétrie de densité avec une désorganisation architecturale.

La bilatéralité et la multicentricité sont fréquentes dans ce type histologique car le diagnostique se fait le plus souvent a un stade avancé.

Une étude faite entre 1998 et 2002 par Agrwal T. et Cunningham a montré une fréquence de bilatéralité de 9 % pour CLI contre 5 % pour CCI(4).

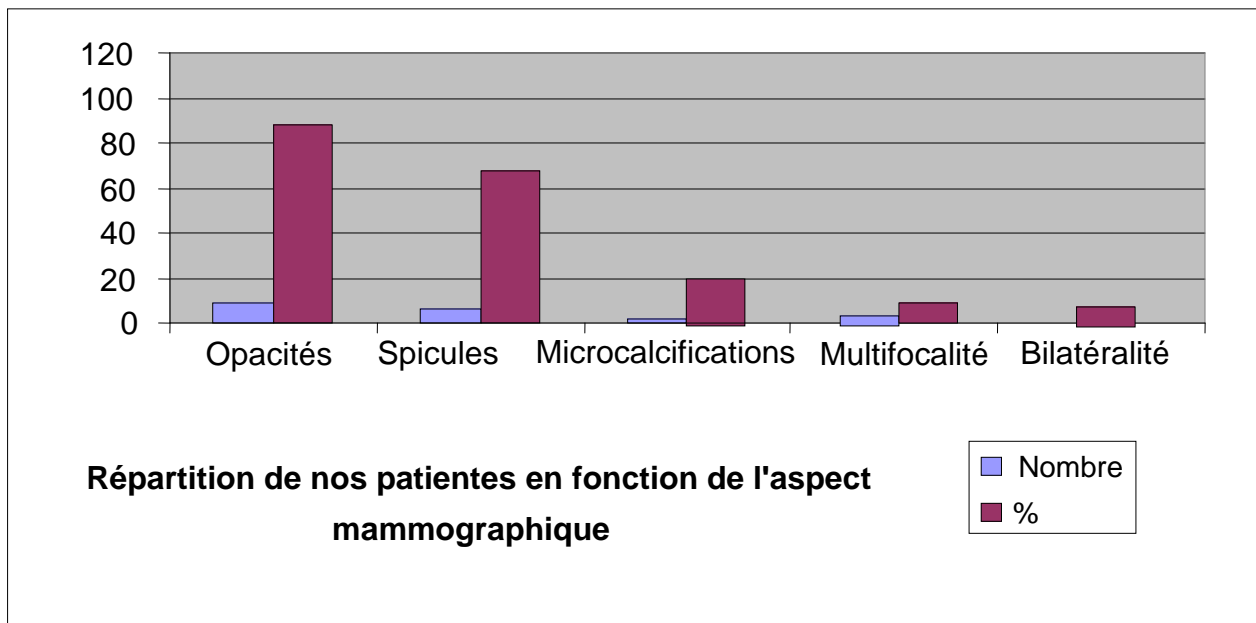
La multicentricité a été retrouvée chez 9,2 % dans une étude faite par H. Merseirr et E. YELDIRIM entre 1990 et 1999(92).

Dans notre série,(tableau 12-13) la multicentricité n'a pas été retrouvée, la multifocalité a été retrouvée chez une seul patiente et la bilatéralité chez une autre.

Les résultats de nôtre étude ne rejoins pas les résultats des autres études analytique de l'aspect mammographique du CLI, ceux-ci peut être expliquer par le faible nombre des patientes recrutées.

	Nombre	%
Opacités	8	100
Spicules	7	77,77
Microcalcifications	2	22,22
Multifocalité	1	09,99
Bilatéralité	1	09,09

Tableau 12 : Aspects mammographiques de nos patientes.



Histogramme 2 : Répartition de nos patientes en fonction de l'aspect mammographique

Aspects mammographiques rencontrés dans le carcinome lobulaire infiltrant (pourcentages).

	Micro-calcifications	Masse spiculée	Asymétrie focale de densité	Distorsion isolée	Négatif	Autres signes
Evans <i>et al.</i>	11	60	9	20	–	–
Uchiyama <i>et al.</i>	20	38	16	16	2	8
Weinstein <i>et al.</i>	–	30	5	10	48	7

Auteurs	Opacités	Microcalcifications	Asymétrie Parenchymale	Distorsions architecturales
C.Chappelier	29%	22%	3%	7%
Evans et al	–	4 à 22	–	–
Helvie et al	–	–	13 à 20	10 à 21
Notre étude	88,88%	22,22%	0	09,09

Tableau 13 : Aspects mammographiques du CLI

Selon les recommandations de l'ANAES février 2002, le compte-rendu mammographique doit faire l'objet d'un classement utilisant la grille établie par l'American College of Radiology (ACR). Le classement de l'ACR (Annexe 2) comporte usuellement six degrés classés de 1 à 6 selon la probabilité de malignité, par contre sa spécificité reste moyenne, ce qui nécessite le recours fréquent à d'autres techniques : échographie, prélèvements guidés, voire IRM.

Le but de cette classification était de décrire l'imagerie du sein (*mammographie*, mais aussi *échographie* et *IRM*) en classant les anomalies en fonction de leur aspect, et de déterminer l'apport des autres examens complémentaires après mammographie. Mais le principal objectif était une standardisation de la conduite à tenir devant chaque aspect mammographique.

Dans notre série :

ACR	NOMBRE DE PATIENTS
0	0
I	0
II	0
III	0
IV	5
V	4
VI	0

Tableau 14: répartition de nos patiente selon la classification de l'ACR



Figure 12 : mammographie d'un CLIS montrant des microcalcifications (118)

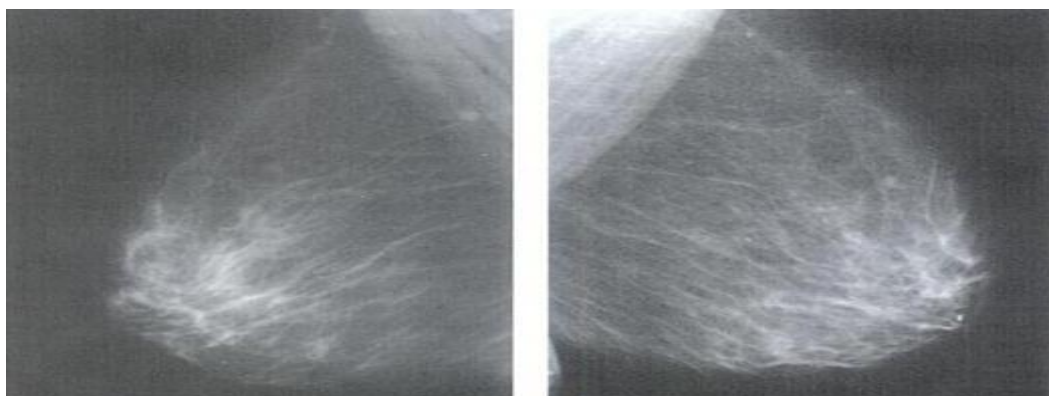


Figure 13 : mammographie d'un CLIS montrant des microcalcifications(oblique droit - oblique gauche)(129)

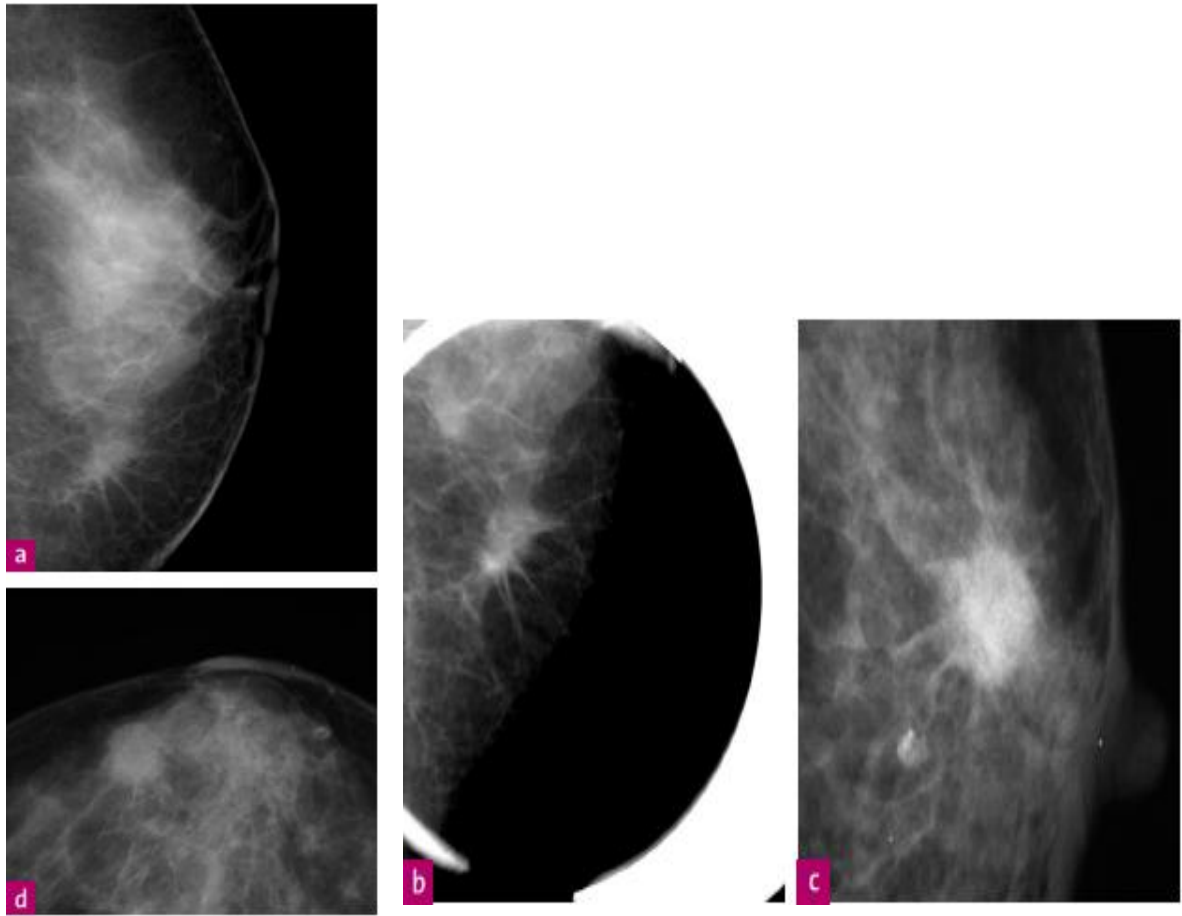


Figure 14. Masse opaque dense à contours irréguliers.

- a : masse dense spiculée des quadrants inférieurs du sein.
- b : cliché mammographique centré et agrandi.
- c-d : masse opaque dense irrégulière (incidences oblique externe et de face)

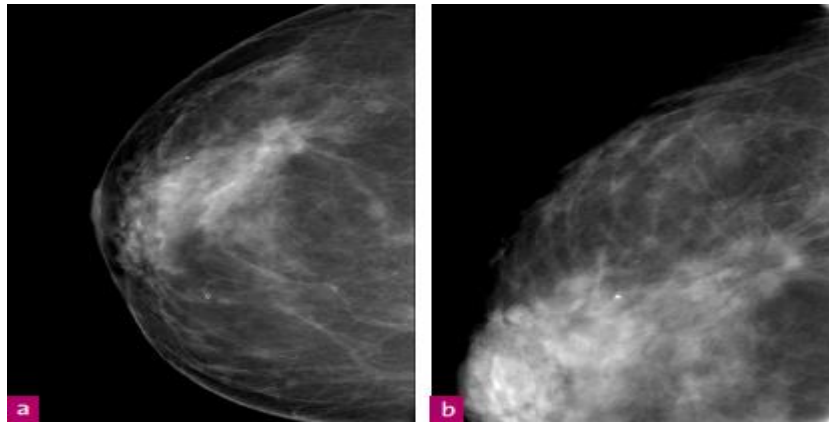


Figure 15. Masse irrégulière à centre non dense.

- a-b : incidence de face, localisée et agrandie



Figure 16 : Distorsion isolée.

- a-b : mammographie.
- c : échographie : masse hétérogène mal limitée.

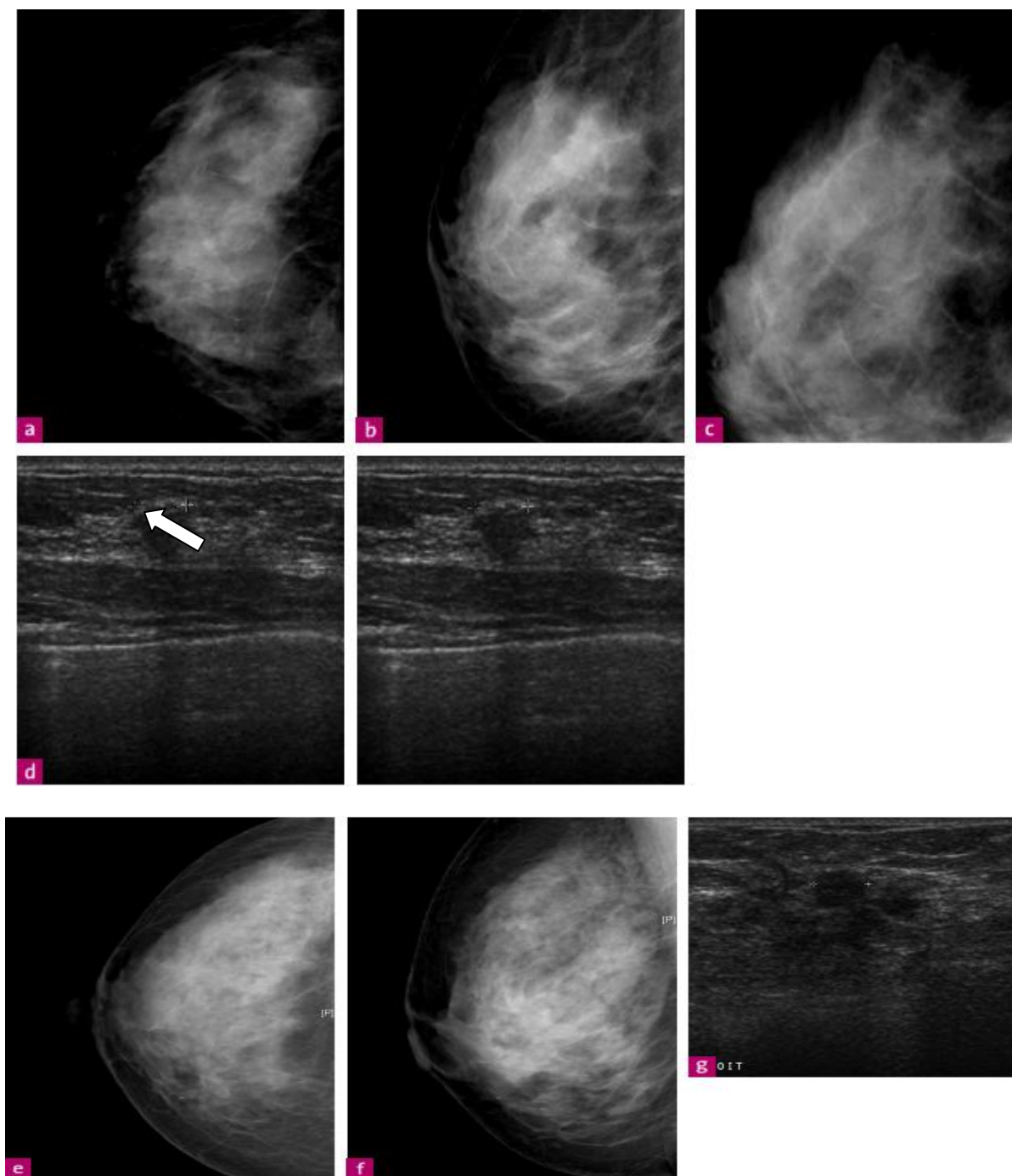


Figure 17. Asymétrie focale de densité.

- a, b, c : mammographie : surcroît d'opacité du quadrant supéro-externe droit.
- d : échographie : deux masses hypoéchogènes hétérogènes irrégulières contiguës (atteinte bi-focale).
- e, f, g : gradient d'opacité du QSE droit. À l'échographie : masse tumorale caractéristique.

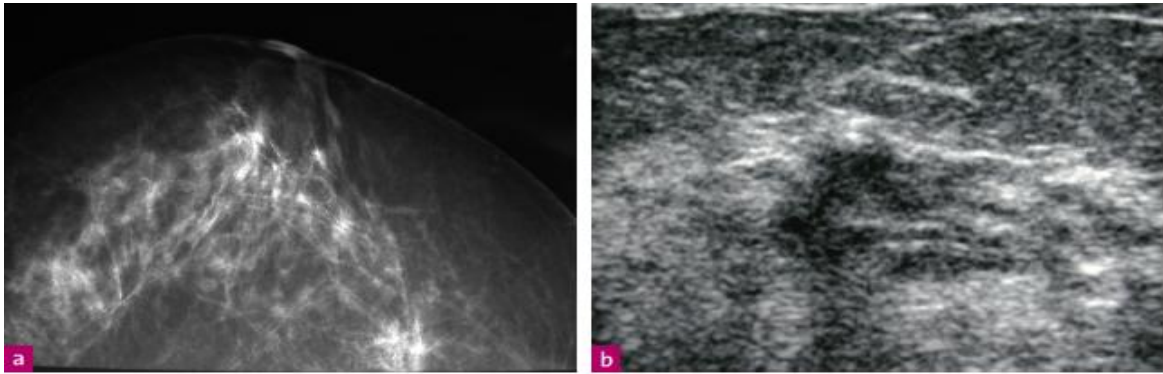


Figure 18:

- a : masse faiblement dense dans un sein de faible densité. L'attention est attirée par un surcroît de densité au sein de la graisse des quadrants internes du sein.
- b : l'échographie montre une masse hypoéchogène caractéristique.

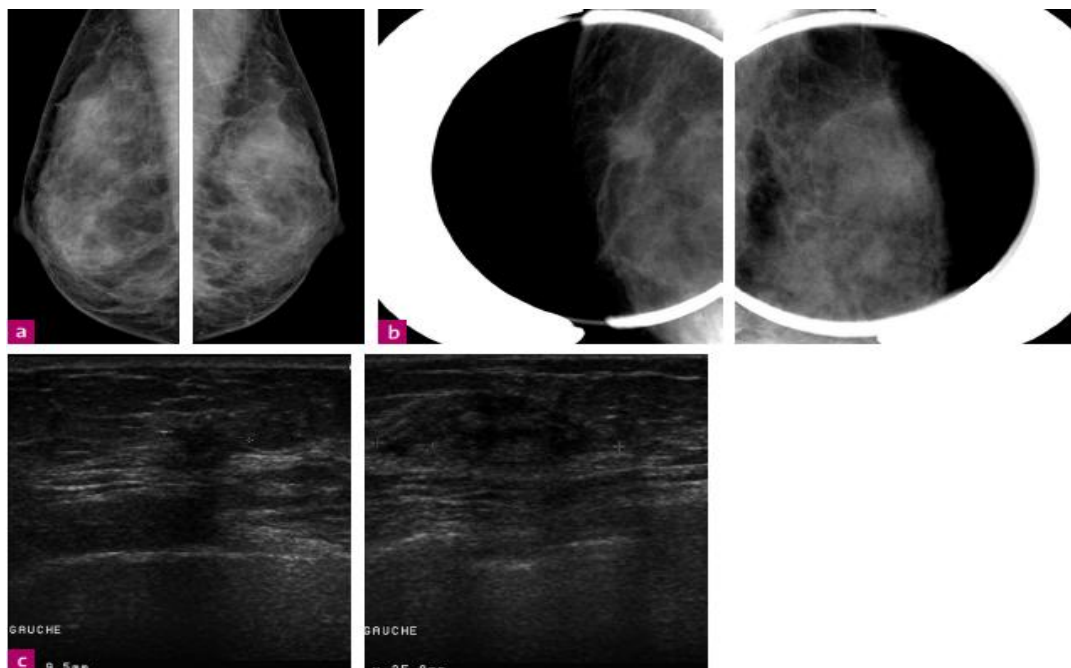


Figure 19:

- a-b : masses opaques des quadrants supérieurs des deux seins (a) confirmées par des clichés centrés (b).
- c : à l'échographie : masses tumorales bilatérales.

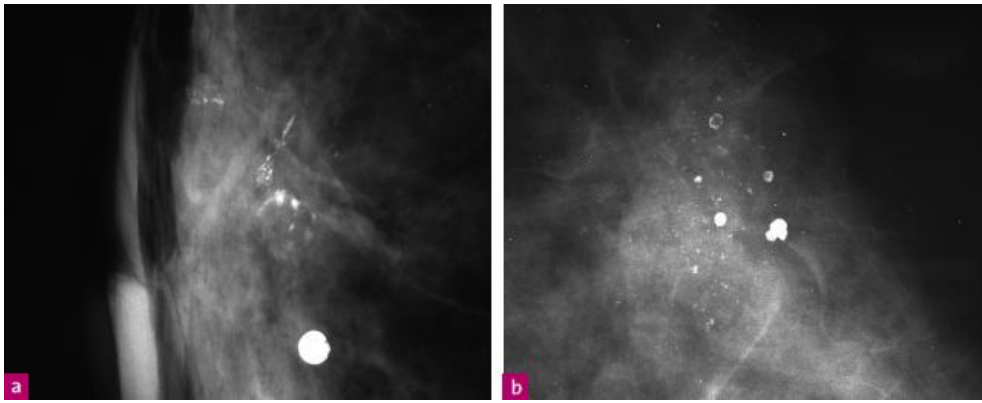
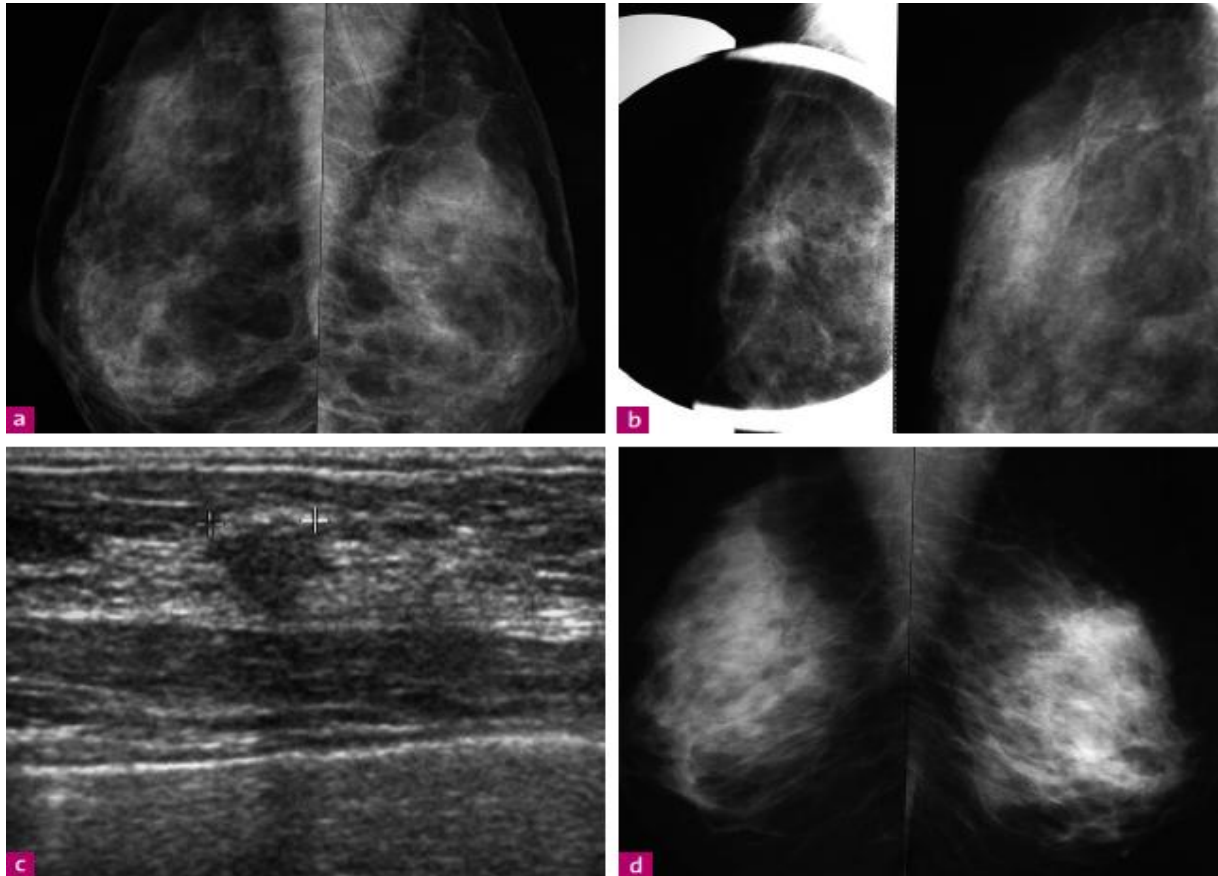


Figure 20. Microcalcifications.

- a : mixtes vermiculaires et rondes irrégulières et polymorphes.
- b : lobulaires ; arrondies et polymorphes.



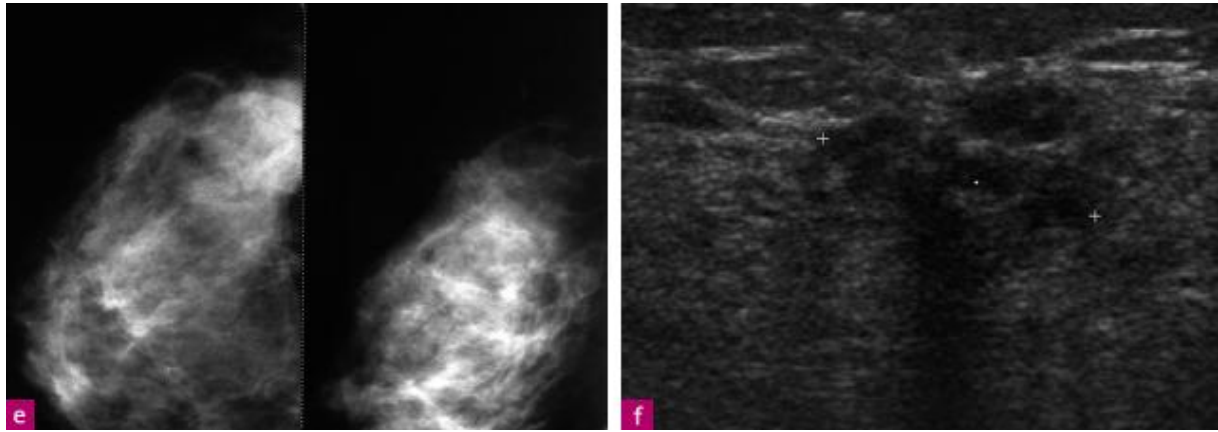


Figure 21. Mammographie occulte.

- a, b et c : pas de masse ni de franche asymétrie sur les incidences de base. Le cliché centré est ambigu et l'échographie permet de retrouver une masse typiquement suspecte de malignité.
- d, e, f : seins denses. L'échographie objective une masse tumorale de grande taille (18 mm).

B-L'ECHOGRAPHIE

1- Echographie mammaire:

L'échographie est un complément de la radiographie en cas d'anomalie. Cet examen a un grand intérêt quand les seins sont radiologiquement denses, c'est l'examen de référence chez les femmes très jeunes (13,56).

Le rendement diagnostique de l'échographie est pratiquement le même que celui de la mammographie dans le cancer mammaire précoce, son avantage est de préciser la nature kystique ou non de la lésion.

a- CLIS :

L'échographie n'apporte à l'heure actuelle aucun élément pour le diagnostic du CLIS (6).

b- CLI :

Le CLI ne présente pas de caractéristiques spécifiques en échographie permettant de le distinguer du CCI : on retrouve une masse hypoéchogène

irrégulière à grand axe vertical. Le contenu est le plus souvent hétérogène ; les contours irréguliers sont flous, anguleux ou microlobulés. L'atténuation postérieure est inconstante, mais classique (*fig. 18*). Il semble que le halo hyperéchogène soit un signe déterminant et fréquemment retrouvé pour Skaane(51-57).

Butler a décrit des aspects échographiques différents en fonction du sous type histologique, il semble également que la taille moyenne du CLI soit significativement supérieure à celle du CCI : 22 mm contre 14 mm(51).

L'échographie présente un intérêt majeur dans la détection des lésions : examen très sensible, elle est positive dans 85 % des cas dans la série de Butler, 100 % des cas dans la série de Mesurolle concernant les lésions de taille inférieure à 1 cm. Elle peut toutefois être prise à défaut dans un certain nombre de cas (12 % dans la série de Butler) notamment dans les lésions infiltratives diffuses : l'échotexture apparaît alors hétérogène , sans réelle masse individualisable(57) (*fig. 19*).

La valeur diagnostique de l'échographie a été démontrée seulement pour les cas où la mammographie n'a montré aucune anomalie pathologique, (109, 110, 111).

Dans la littérature, la sensibilité de l'échographie pour la détection des CLI connus varie entre 68% et 97% (113, 114, 115). Cependant, comme la mammographie, l'échographie a tendance à sous estimer la taille de la tumeur (113,116).

En complément à la mammographie, l'échographie permet de suspecter, la malignité dans la plupart des cas et de découvrir une image irrégulière, hypoéchogène hétérogène, unilatérale, à limite flous chez les 9 patientes et de confirmer la présence des adénopathies chez toutes les patientes.

Auteurs	Sensibilité
Bulter et al., Chappeler et al	78-95
A.Francis et D.W.England	91
P.J.Kneeshaw	87,5
C.Chapellier et C.Ballu	95,1
Notre étude	100%

Tableau 15: Sensibilité de l'échographie dans CLI(51-56-57).

Dans notre étude, l'échographie a permis d'objectiver la tumeur dans 100 % des cas ce qui rejoint les données des autres auteurs.

2- L'écho- doppler couleur : (57-58-60)

L'utilisation du doppler en pathologie mammaire a été décrite en premier par Wells en 1977, plus de 10 années avant que le doppler couleur ne soit disponible. Ses résultats corrélant l'augmentation de la vélocité à la suspicion de malignité ont été ensuite confirmés par de nombreux auteurs.

L'introduction du doppler couleur au début de cette décennie a permis simultanément de visualiser et d'enregistrer la vascularisation tumorale. Celle-ci fait l'objet de nombreux travaux fondamentaux mettant en évidence une corrélation entre la néovascularisation tumorale, le grade histologique et le potentiel métastatique. Dans les tumeurs malignes, des flux anormaux sont retrouvés dans 61 à 98 % des cas témoignant de la néovascularisation de ces lésions (fig 22). En accord avec les études en doppler pulsé et avec les résultats sur l'angiogenèse tumorale, le signal couleur siège plus fréquemment à la périphérie et à la marge de la tumeur qu'en son centre et apparaît le plus souvent bidirectionnel. De tels aspects s'expliquent par le fait que ces néovaisseaux prennent naissance à la périphérie de la tumeur et la pénètrent en créant des shunts artérioveineux.

Un travail de Madjar portant sur une série de plus de 400 patientes avec un appareillage de haute fréquence , a permis de prouver qu' en moyenne, le nombre de vaisseaux est de huit dans les tumeurs malignes, alors qu'il est de deux dans les tumeurs bénignes ; 87 % des cancers ont plus de trois vaisseaux versus 9 % pour les tumeurs bénignes. La vitesse maximale est de 32,5 cm/s dans les cancers versus 12,5 cm/s dans les lésions bénignes (57).

La place du doppler couleur en pathologie mammaire est bien difficile à situer. L'échographie doppler couleur pourrait déterminer les indications de l'IRM dans les cas où la mammographie est incertaine : lorsque le pic systolique d'une lésion mammaire est supérieur à 0,2 m/s, il faut biopsier, et lorsque cette valeur est inférieure à 0,2 m/s ou lorsqu'on ne met pas en évidence de flux intra- ou périlésionnel, il faut pratiquer une IRM avec injection de gadolinium (et si l'IRM est négative, il n'y a pas d'indication chirurgicale). Ainsi, dans ce schéma, le doppler couleur joue un rôle de « tri » pour l'IRM(57).

Actuellement, le doppler ne paraît pas apporter d'éléments fondamentaux pour le diagnostic de tumeur bénigne ou maligne et dans le diagnostic des récidives, l'existence d'un signal ne constituant qu'un argument supplémentaire pour inciter à la biopsie guidée des lésions solides en échographie. Dans certains nodules hypoéchogènes dont la nature solide ou liquide est à déterminer, l'existence d'une vascularisation est certainement une aide très utile en pratique quotidienne. Dans l'évaluation des réponses aux chimiothérapies néoadjuvantes, la confrontation de l'IRM à l'échographie doppler couleur (25 cas) a mis en évidence des faux négatifs et une grande variabilité interobservateurs(57-58-60).

Aucune étude n'a été rapportée dans la littérature permettant de mettre en évidence l'intérêt et l'apport de l'échographie doppler dans le diagnostic du CLI.

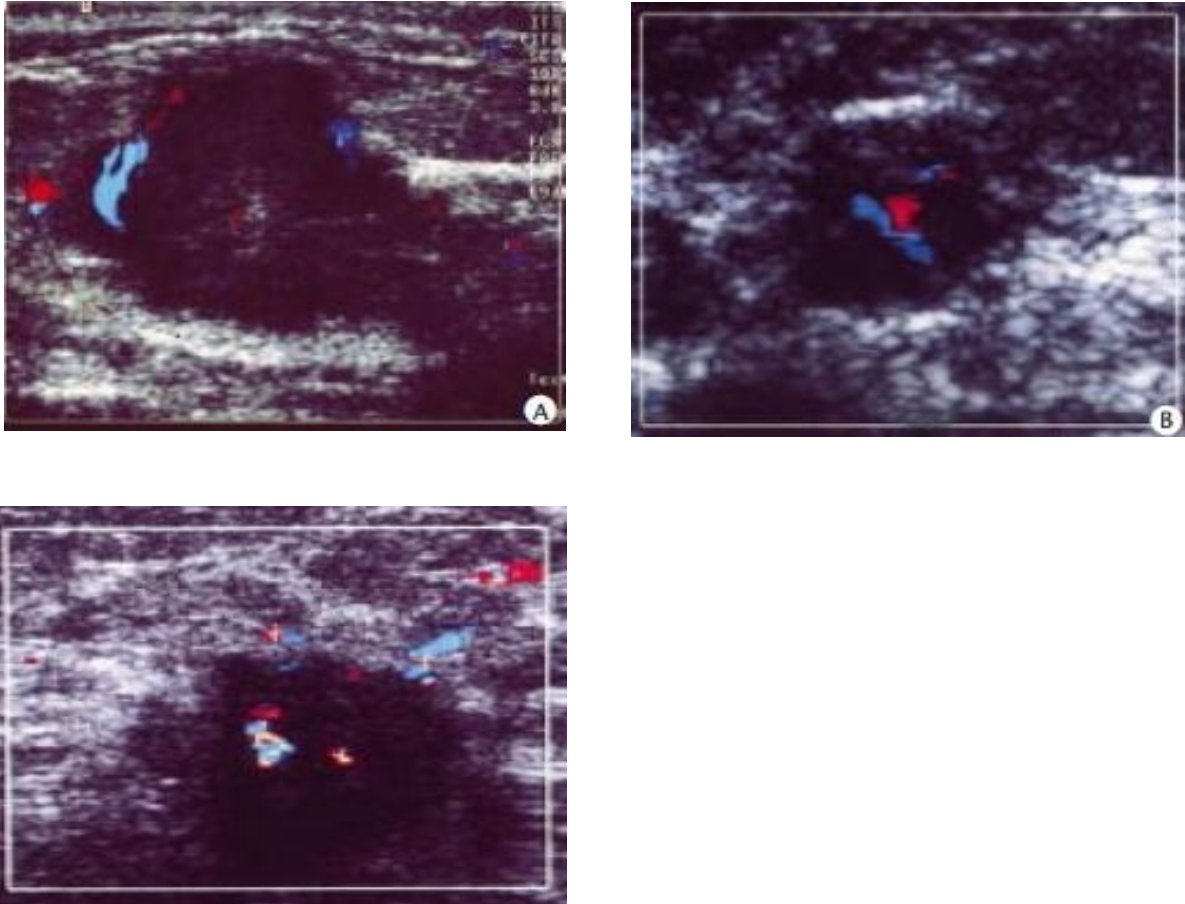


Figure 22: Cancer du sein.

A. Vascularisation essentiellement marginale bidirectionnelle.

B. Vascularisation centrale.

C. Vascularisation centrale, marginale et périphérique

C- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM) :

Par sa grande sensibilité, supérieure à celle de la mammographie et de l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique s'est imposée comme l'examen indispensable dans le diagnostique et dans le bilan d'extension locale du CLI. Qayum détecte jusqu'à 43 % de faux négatifs mammographiques à IRM positives. L'intérêt de l'examen est, d'une part, d'approcher de façon plus précise la taille réelle de la lésion, et d'autre part, de rechercher une multifocalité et une bilatéralité. Dans les deux cas, la thérapeutique peut être modifiée. Cet intérêt est majeur dans le carcinome lobulaire infiltrant puisqu'il est plus souvent responsable

de localisations multiples (fig. 23). On retrouve le plus souvent un syndrome tumoral malin sans caractère spécifique : masse régulière, prise de contraste rapide, intense avec plateau et lavage tardif du produit de contraste ; il peut également s'agir de rehaussement moins marqué avec des cinétiques de prise de contraste intermédiaires (99-100).

Une Étude rétrospective de N Fabre Demard en 2005(155) portant sur 35 patientes âgées de 38 à 76 ans ayant toutes un carcinome lobulaire infiltrant. Chaque dossier comportait une évaluation clinique au moment du diagnostic, une mammographie, une échographie mammaire et une IRM mammaire. Les 35 cancers étudiés présentaient tous un rehaussement à l'IRM. Ce rehaussement était nodulaire ou focal pour 24 patientes, en plage pour 10 patientes et diffus pour une patiente. La cinétique de rehaussement tumoral était suspecte de malignité (précoce, rapide, intense) chez 33 patientes. Pour 11 patientes le bilan d'extension était positif à l'IRM retrouvant au final 8 cancers. L'IRM avait induit 3 cas de biopsies pour des lésions bénignes mais a permis d'optimiser le geste chirurgical pour les 8 cas de cancers en élargissant le geste conservateur dans 3 cas, en transformant une indication de chirurgie conservatrice en mastectomie dans 3 cas et en permettant une biopsie-exérèse d'une lésion néoplasique controlatérale dans 2 cas.

L'IRM est devenue un examen de pratique courante en pathologie mammaire, et même si le nombre d'appareils reste insuffisant pour la demande dans notre pays, sa place va en croissant dans les indications thérapeutiques.

L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs (94,95). En revanche, la spécificité est moyenne, avec des chiffres variant entre 40 et 80 % ; cette variabilité est liée aux facteurs techniques de réalisation des IRM, aux critères d'interprétation utilisés, et surtout à la sélection des patientes incluses dans les études. Du fait de cette

spécificité moyenne, pour garder une valeur prédictive positive acceptable, l'utilisation de l'IRM en dépistage ne peut être envisagée que dans la population de patientes ayant une prévalence de cancer élevée, et pour laquelle la mammographie est en difficulté (94, 96, 97, 98).

L'IRM est la technique la plus sensible pour la mise en évidence de lésions multifocales ou multicentriques ou contro-latérales. Les limites de l'IRM sont : une prise de contraste retardée dans le temps a cause de la composante fibreuse des lésion in situ (99,100).

Le diagnostic préopératoire des carcinomes lobulaires est parfois très difficile à établir cliniquement et radiologiquement (99,100).

À l'IRM, les aspects morphologiques des carcinomes lobulaires sont décrits sous forme de (fig 23-24) :

- Masse ronde unique ;
- Distorsion architecturale ;
- Rehaussement micronodulaire segmentaire ;
- Rehaussement régional ou diffus ;
- Association d'une masse focale et d'un rehaussement régional.

Sur les images dynamiques après injection de produit de contraste, la majorité des carcinomes lobulaires infiltrants se rehaussent de façon hétérogène plutôt qu'homogène(99,100).

Les indications de l'IRM mammaire se voit chez cinq groupes de patients(178):

- Le cancer n'est pas détecté en imagerie standard;
- La taille tumorale est difficilement évaluable,
- Une atteinte multifocale ou une atteinte pariétale est suspectée ;
- Il existe une contre-indication à un traitement local complet,
- Et enfin un traitement néoadjuvant est indiqué.

Le diagnostic de cancer lobulaire, qui reste très difficile à établir avec la mammographie classique, est donc grandement simplifié par l'IRM, qui permet de mieux visualiser la multifocalité. Nous ne ferons donc pas l'économie de cet examen devant des aspects cliniques et mammographiques évocateurs de cancers lobulaires(100).

De plus, une revue systématique publiée en 2007 [179] a évalué les performances de l'IRM et de la mammographie pour dépister un cancer du sein chez des femmes à haut risque. Deux des 11 études analysées n'avaient inclus que des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [180,181]. La probabilité de laisser une anomalie ACR4 ou plus après un examen négatif avec une prévalence de 2 % est de 1,4 % pour la mammographie seule et de 0,3 % avec les 2 examens [181].

Une IRM mammaire systématique dans le cadre du bilan préopératoire d'un cancer du sein n'est pas recommandée ce jour selon les recommandation du GNGOF 2011. Les indications de l'IRM mammaire avec des avantages potentiels sont (recommandation de la HAS et du CNGOF 2011):

- Des nouvelles patientes avec un diagnostic de cancer lobulaire infiltrant.
- Patientes à haut risque de cancer du sein.
- Patiente avec une discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie.
- Patiente de moins de 40 ans.
- Pas de place pour le sein inflammatoire ou métastatique sauf pour évaluer le sein controlatéral.

Par ailleurs, aucune des patientes de notre série n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

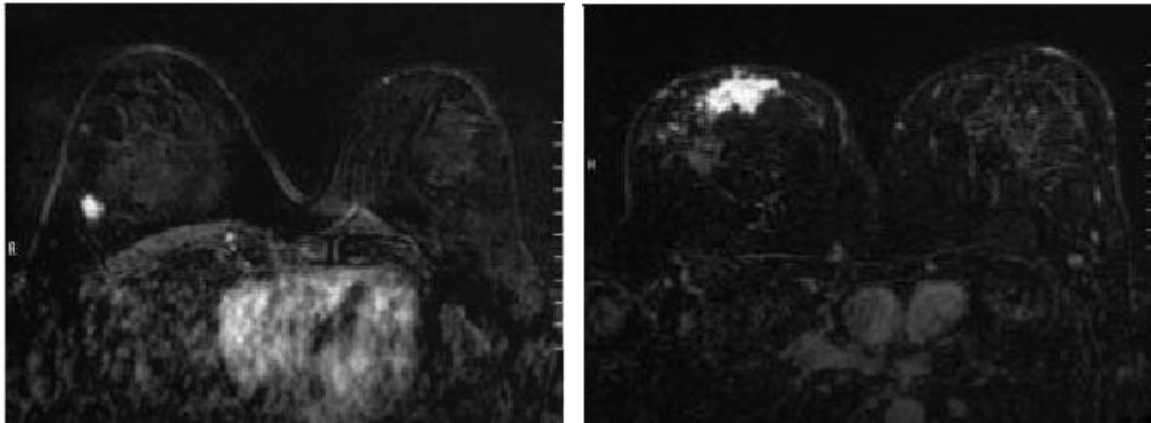


fig. 23 : Aspects morphologiques du rehaussement.

- A. Coupe axiale bi-sein en soustraction à 3 minutes. Rehaussement nodulaire du quadrant supéro-externe droit.
- B. Coupe axiale bi-sein en soustraction à 3 minutes. Rehaussement en plage rétro-aréolaire droit.

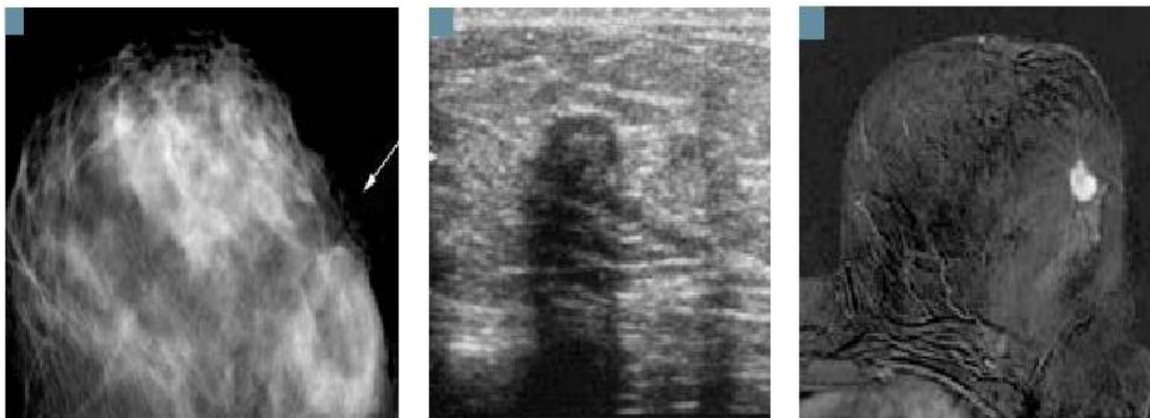


Figure 24 : A : Distorsion architecturale en mammographie difficile à Mesurer (flèche). B : L'échographie révèle une masse à contours irréguliers mais facilement mesurable. C : Bonne concordance en IRM.

D- TOMODENSITOMETRIE (TEP-TDM /TDM) :

Cet examen est performant pour mettre en évidence une récurrence d'un cancer du sein. La TEP-TDM permet d'effectuer le bilan d'extension initial d'un cancer du sein localement avancé. Pour ce type de tumeur, elle permet dans le même temps de

mettre en évidence un envahissement des aires ganglionnaires et de rechercher des métastases à distance (182-183-184-185-186).

La TEP est toutefois limitée par sa résolution spatiale (aux alentours de 5-6 mm), si bien qu'elle ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire. Pour cette même raison, elle n'est pas recommandée pour effectuer la caractérisation d'une tumeur mammaire. L'information métabolique fournie par cet examen pourrait être utilisée pour évaluer précocement l'efficacité d'une chimiothérapie (en phase néo-adjuvante ou en phase métastatique)(187-188). La place de la TEP-TDM dans cette indication est en cours d'évaluation.

IV-ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A -DESCRIPTION:

1-Le CLIS(40,41)

a- Etude macroscopique (figure 25) :

Macroscopiquement, le CLIS est une tumeur le plus souvent palpable mal limitée a contours irréguliers(40).

b- Etude histologique (41):

L'examen anatomo- pathologique des pièces opératoires permet d'une part un diagnostic de certitude du cancer du sein, d'autre part fournit un complément très utile à la classification TNM pour engager un protocole thérapeutique et évaluer l'avenir évolutif de la maladie (41).

Les lésions sont caractérisées par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de néoplasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités(41). Ces cellules sont dissociées les une des autres ce qui donne un aspect ébranlé à cette prolifération(16) (figure 26,27).

La définition de CLIS est purement anatomopathologique. Il se développe au début de son évolution dans la partie terminale des canaux galactophores, à la jonction canaliculo-acineuse (unité sécrétoire hormono-sensible). Il est constitué par des lobules de tailles inégales mais souvent inférieurs à la normale.

Les signes histologiques sont de 2 types :

- Lésions intralobulaires
- Altérations épithéliales extralobulaires.

➤ **Lésions intralobulaires :**

Les cellules tumorales sont issues de la couche cellulaire épithéliale interne qui borde la lumière ductulaire terminale et non pas de l'assise myoépithéliale.

Les cellules d'aspect monomorphe sont de taille légèrement supérieur à celles des cellules normales. Elles possèdent un noyau relativement volumineux, rond à chromatine irrégulière et épaisse au sein duquel les mitoses sont rares. Le cytoplasme modérément abondant, dont les limites sont nettes, apparaît clair, forme un halo régulier autour du noyau et contient parfois des vacuoles. Si le rapport nucléo-cytoplasmique est le plus souvent conservé, il existe une perte de la polarité sécrétoire (figure 29,30).

Les lobules atteints sont augmentés de volume et la lumière distendue des ductules terminaux est totalement comblée par ces cellules néoplasiques qui prennent un agencement caractéristique bien arrangé "en sac de bille" (7,45), et qui conservent leur territoire propre (7). Il n'existe généralement ni cellules xanthelasmisécés ni nécrose, ni calcifications et dans les cas typiques il y a une disparition de la lumière.

➤ **Altérations épithéliales extra lobulaires(45) (figure 26):**

Très fréquente 78% des cas, elles se présentent sous forme de cellules semblables à celles du CLIS qui colonisent les structures normales des canaux de plus grand calibre en s'insinuant entre la membrane basale et l'épithélium selon un mode d'extension pagetoïde. Ces images, exceptionnelles dans la région rétroaréolaire peuvent se rencontrer très à distance de la lésion. Cette infiltration pagetoïde qui sera d'un grand intérêt pour poser le diagnostic dans les cas difficiles, constitue souvent un signe anatomopathologique très précoce du CLIS et peut chez la femme âgée, où les lobules régressent après la ménopause, représenter la seule altération histologique de la pathologie.

Pour FECHNER, les altérations des canaux extralobulaires peuvent se présenter sous d'autres aspect: mural- massif- cribriforme- papillaire (figure 30).



Figure 25: coupe macroscopique d'une pièce de mastectomie

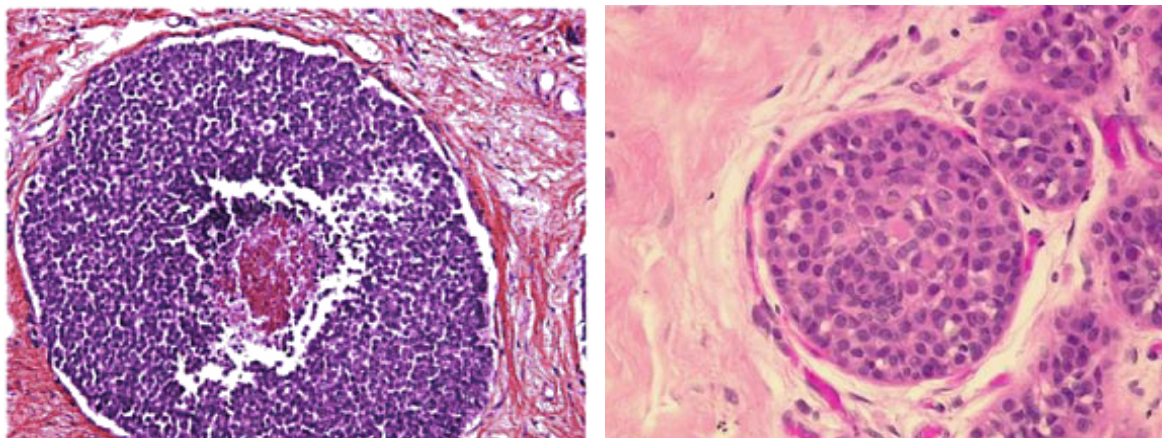


Figure 26 : Carcinome lobulaire in situ : la lumière du canal est totalement oblitéré par les cellules tumorales dont les noyaux sont hyperchromatique et atypique (LIN HES \times 200) (41-143).

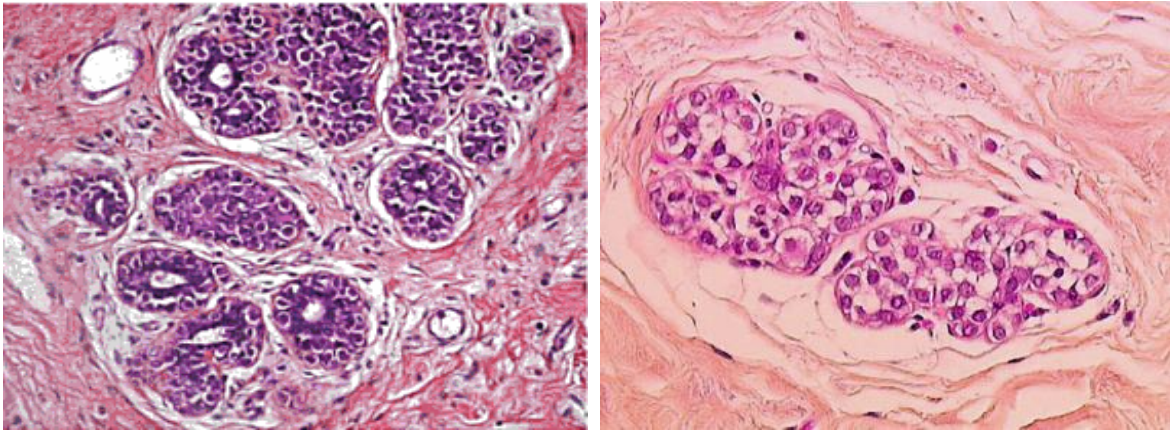


Figure 27 : néoplasie lobulaire : c'est une prolifération de cellules épithéliale dans l'unité terminale ductulo-lobulaire, avec oblitération de la lumière des alvéoles HES
×400 (41-143).

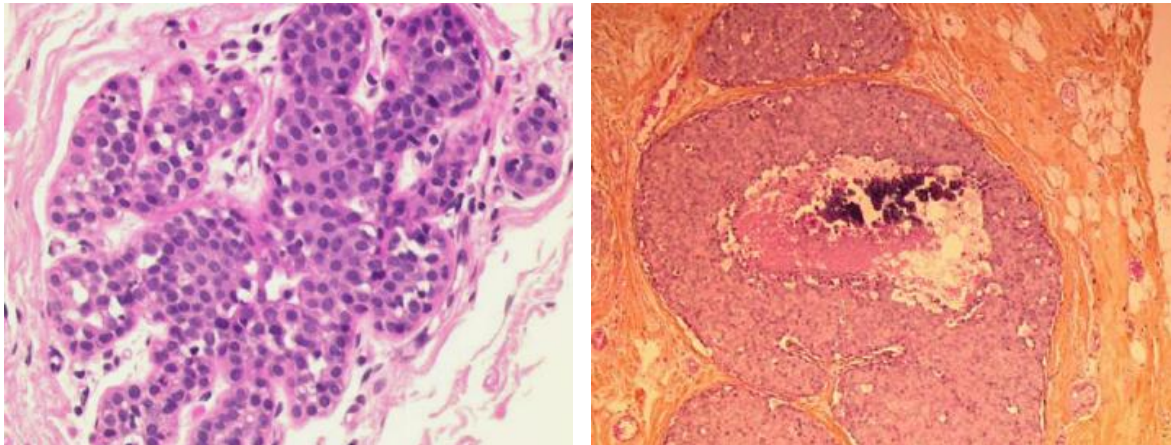


Figure 28: Carcinome lobulaire in situ : lobules formés d'acini dilatés, comblés par la prolifération carcinomateuse tumorale(143)

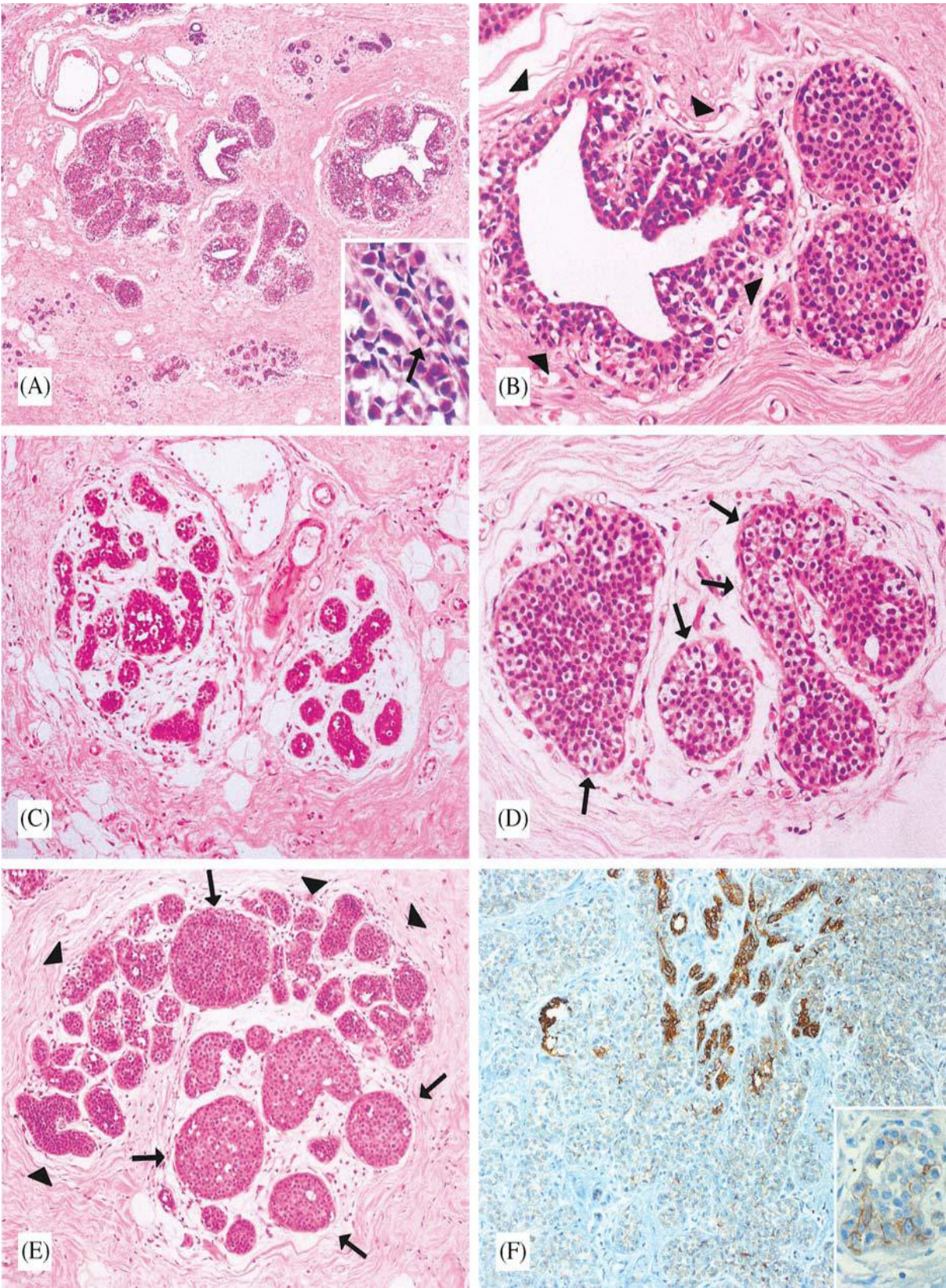


Figure 29(103) : Aspects histologiques du carcinome lobulaire in situ

(A) de faible puissance (scanning). Carcinome lobulaire in situ classique (CLIS) montrant le remplissage et la distension des lobules. Les lobules sont vus en haut au centre et en bas de l'image pour la comparaison. l'architecture global est maintenue.

(B) aspect typique d'acini distendus par CLIS. Propagation Pagetoid. CLIS.

(C) Une unité lobulaire seule et partiellement comblé par les cellules caractéristique, avec distension minimale.

(D) Unité lobulaire montrant un CLIS composé à la fois de type A et le type de cellules B. Cellules de type B montrent un noyau légèrement élargie et plus abondant cytoplasme clair (flèches).

(E) Unité lobulaire qui montre les caractéristiques des deux CCIS de bas grade (flèche) et CLIS. Classification morphologique d'une telle lésion est difficile.

(F) E-cadhérine immunomarquage d' CLIS.

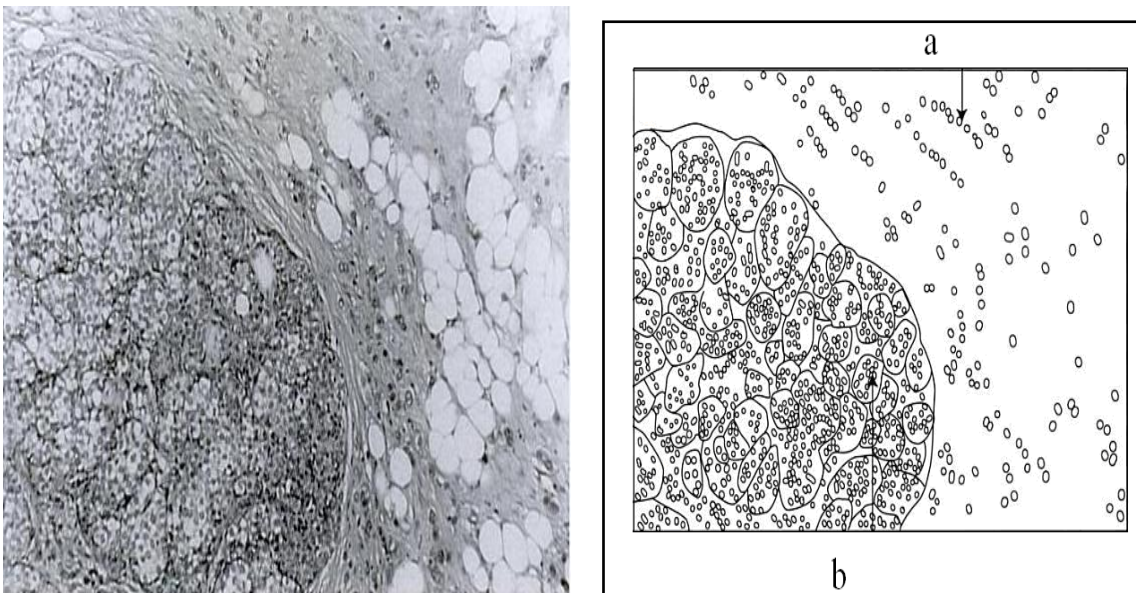


Figure 30 : carcinome lobulaire infiltrant et in situ(128)

a : CLI : cellules isolée ou en file indienne

b : CLIS : acini dilatés en sac de billes

2- Le carcinome lobulaire invasif:

a- ASPET MACROSCOPIQUE

Macroscopiquement ces tumeurs réalisent souvent des masses palpables mal limitées difficilement mesurables ; parfois elles sont très difficiles à mettre en évidence du fait du caractère diffus de l'infiltration.

Cette variété tumorale est souvent multi-focale, multi-centrique et bilatérale. Elle ne s'accompagne pas de maladie de Paget du mamelon.

b- ASPECT HISTOLOGIQUE

Histologiquement la forme typique est constituée de cellules rondes, isolées ou disposées en « file indienne », plus rarement en plages. Les cellules sont monomorphes à noyau rond, presque dépourvues anisocaryose ; leur cytoplasme acidophile peu abondant est souvent creusé d'une vacuole de sécrétion PAS ou bleu Alcian positive déjetant le noyau en périphérie. Une composante lobulaire in situ est retrouvée dans 70% des cas. L'extension canalaire se fait selon un mode « pagetoïde ». Cet aspect doit représenter au moins 70% de la lésion pour que la tumeur soit classée parmi les formes typiques.

Certaines formes sont atypiques soit sur le plan **architectural** réalisant des cordons, des alvéoles parfois même des tubes, soit sur le plan **cytologique** les cellules pouvant présenter des atypies cyto-nucléaires(7). Ces carcinomes lobulaires atypiques auraient un pronostic plus défavorable que la forme typique.

Il a été bien décrit cinq sous-types de carcinomes lobulaires invasifs (FECHNER 1975, FESHER et Al. 1979, MARTINEZ 1979).

Chaque sous-type est nommé suivant son modèle de croissance:

a- **La variante classique** (FECHNER 1975, MARTINEZ 1979) qui s'infiltré à travers des tissus sans distorsions architecturales et qui a des cellules tumorales qui sont arrangées dans des cordes étroites, appelées "files indiennes " et qui entoure

des structures normales dans un mode objectif (figures 31,32,33).

b- La variante solide (FECHNER, 1979) qui se compose de couches de groupes de cellules typiques avec un stroma peu abondant.

c- La variante alvéolaire (MARTINEZ, 1979) qui se compose de petites clusters de vingt ou plus cellules et s'infiltré de la même façon que la variante classique.

d- La variante tubulo-lobulaire (FISHNER et Al. 1979) où les cellules tumorales forment des structures microlobulaires.

e- Un sous groupe mixte (DIXON et AL. 1984) qui comme le nom indique, se compose de mélange des autres sous-types. Il y a encore une controverse sur le fait que le type de cellule "signet- ring"(STEINBRECHER, 1976) appartient aux groupes invasifs "Ductal" ou "lobular.

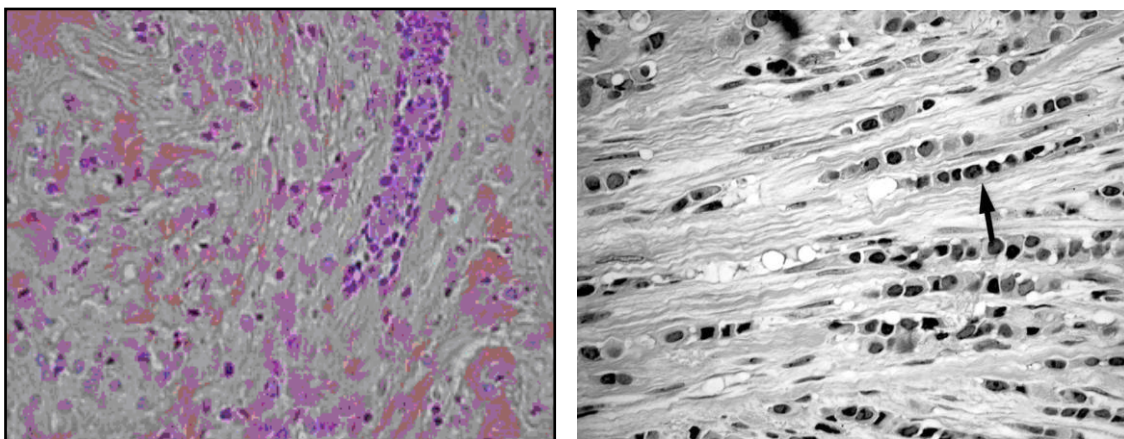


Figure 31 : carcinome lobulaire infiltrant aspect en file indienne HES×40 (41)

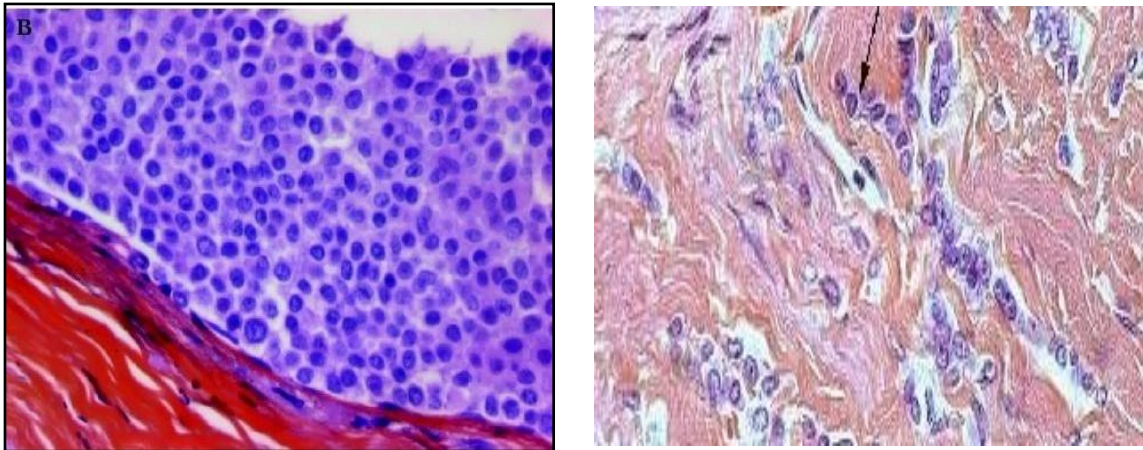


Figure 32 : Carcinome lobulaire infiltrant « classique » composé d'une prolifération de cellules uniformes infiltratives arrangées en files indiennes.

H.E(127-125)

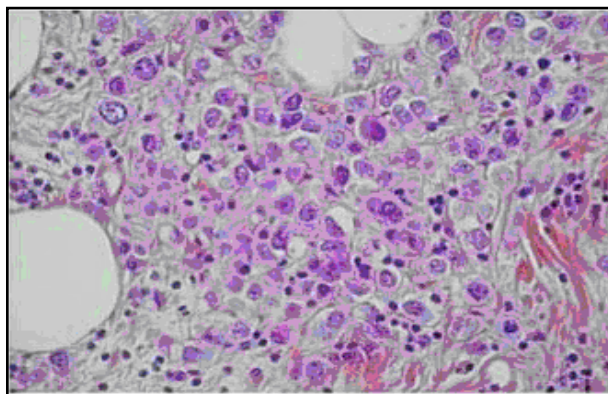


Figure 33 : CLI variante pléomorphe ou mixte (HES×400). (127)

B-LES MOYENS DE DIAGNOSTIC (131, 45, 63)

1-Les examens cytologiques : (cytoponction à l'aiguille fine)

Elle ne précède pas systématiquement la biopsie à l'aiguille, et permet d'évoquer la bénignité ou la malignité mais ne permet pas de préciser le caractère infiltrant.

Les cytoponctions ne peuvent être suffisantes que si l'analyse cytologique est formelle et concordante avec la clinique et avec l'imagerie. Elles peuvent avoir un intérêt devant un ganglion suspect (la positivité permet d'éviter une procédure

d'identification du ganglion sentinelle).

Actuellement cet examen n'est plus recommandé a cause de ses multiples inconvénients : possède un taux plus élevé de prélèvements insuffisants et de faux négatifs que la microbiopsie dans les mains d'équipes entraînées à la cytoponction de masse palpable, et ne permet pas de distinguer un carcinome in situ d'un carcinome invasif.

2-Les examens histologiques : (microbiopsie guidées par l'échographie, la stéréotaxie ou l'IRM) :

Occupent une place de choix, associé à l'examen clinique et à la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. Leur rôle est essentiel dans l'établissement du diagnostic et du choix thérapeutique qui en découle, mais aussi dans la précision de certains facteurs de pronostique (grade, récepteurs hormonaux) (45).

La microbiopsie était généralement indiquée lorsque la lésion est cliniquement non palpable, et radiologiquement, suspect de malignité. (131). Actuellement il existe un élargissement des indications de la microbiopsie, ainsi elle est contributive pour un traitement définitif si elle démontre des lésions tumorales sur deux ou trois sites avec une extension et une distribution nécessitant une mastectomie, ou si elle démontre des lésions bénignes sur tous les sites avec un suivi radioclinique concordant.

a-La microbiopsie stéréotaxique :

Le principe de la stéréotaxie est le repérage dans l'espace d'une image radiologique infraclinique à partir de deux clichés obliques à + 15° et - 15°. Le calcul des coordonnées est automatisé, l'utilisateur devant pointer la même lésion sur les deux vues obliques. Deux types d'appareil radiologique permettent les biopsies

stéréotaxiques: Technique avec cadre accessoire de stéréotaxie et Technique sur table numérique dédiée aux gestes interventionnels mammaires.

Son intérêt est majeur si anomalie mammographique sans expression échographique.

Les limites de cette technique sont : Les microcalcifications fines, poussiéreuses, très bien vues sur des clichés mammographiques de bonne qualité avec agrandissement(63).

b-La Microbiopsie guidée par l'échographie :

Le choix de l'échographie est lié à la plus grande rapidité du geste si la lésion est facilement repérable, à l'absence de rayons X et au plus grand confort de la patiente en décubitus dorsal.

Les limites: Dans un sein volumineux essentiellement graisseux, la recherche d'une petite opacité est extrêmement difficile. Par ailleurs, les lésions profondes proches du plan pectoral doivent être biopsiées avec un abord latéral.

c- Microbiopsie guidée par l'IRM(155):

Une seule étude publiée en 2001 a permis de combiner le repérage par l'IRM avec la microbiopsie : ainsi une microbiopsie guidée par IRM a été réalisée chez 80 patientes avec 87 lésions. 86/87 des actes interventionnels ont été accomplis avec succès. Les diagnostics des microbiopsies malignes (14 cancers invasifs et 8 cancers *in situ*) ont été vérifiés par chirurgie, les diagnostics bénins (11 tumeurs bénignes, 6 granulomes inflammatoires et 47 lésions fibrokystiques) ont été vérifiés par IRM avec utilisation de contraste après l'intervention et par examens de contrôle (n = 55) 6-12 mois après l'intervention.

Donc selon cette expérience, la microbiopsie guidée par IRM est une méthode très fiable, qui assure un diagnostic même pour des lésions de petite taille (< 5 mm). L'intervention est en général réalisée en

ambulatoire et apparaît peu invasive et bien tolérée.

La microbiopsie guidée par l'IRM peut avoir une place capitale et une bonne spécificité pour le carcinome lobulaire du fait de sa multicentricité et sa multifocalité et surtout si la lésion est infraclinique.

C- Les Résultats

a- Cytologie :

1-CLIS:

Des cellules à noyau parfois déformé en " chapeau de gendarme" par une petite vacuole peuvent faire suspecter une hyperplasie lobulaire atypique ou un carcinome lobulaire in situ (45).

2-CLI:

Les carcinomes sont classés selon leur architecture bien différenciée, moyennement différenciée ou polymorphe et indifférenciée, en fonction de la proportion de tube ou de travées bien visible sur les ponctions.

Le diagnostic cytologique de carcinome lobulaire est basé sur les caractères strictement morphologiques des cellules, mais semble difficile dans la majorité des cas, car il n'existe pas encore de marqueurs spécifiques, les cellules du carcinome lobulaire, souvent arrondies sont soit groupées en "sac de billes" soit dispersées en cordons monocellulaires et présentent fréquemment une inclusion intracytoplasmique de vacuole de mucus "en cible"(60).

Dans notre étude 3 patiente ont bénéficié de cytoponction qui est revenue en faveur de cellules carcinomateuses.

b- Histologie :

Les éléments devant être précisés sur le compte rendu histologique sont :

- **Descriptif macroscopique :**

- Latéralité
- taille et poids de la pièce (poids en option)
- description des lésions
- **Type histologique** (selon la classification OMS 2003)
- **Grading histo-pronostique** : **SBR** modifié par Elston – Ellis, en précisant les différents scores (différenciation, anisocaryose, mitose).
- **Nombre, taille et localisation** du ou des foyers tumoraux résultant de la confrontation des données macroscopiques et des constatations microscopiques.
- **Les emboles vasculaires** péri-tumoraux (St Gallen 2005).
- **La qualité de l'exérèse si pièce d'exérèse** : localisation et mesure de la distance la plus proche des berges pour la composante infiltrante et/ou non-infiltrante.
- Préciser la présence de **remaniements cicatriciels post-biopsie**, notamment en l'absence d'identification sur la pièce, de la lésion antérieurement diagnostiquée.
- En cas d'exérèse segmentaire, bilan des lésions atypiques associées (LIN – métaplasies cylindriques atypiques – hyperplasies canalaire atypiques).
- Evaluation des **récepteurs hormonaux**.
- **Statut HER2**.

c-La Microbiopsie

La biopsie a été réalisée chez les 9 patientes. Cette biopsie a objectivé chez les 9 patientes un carcinome infiltrant du sein de type lobulaire : une patientes grade I de SBR, 4 patientes grade II de SBR et 4 patientes grade III de SBR.

d-Examen extemporané :

Réalisé chez 1 patiente qui présentait un cancer du sein bilatéral, et dont le résultat était un adénocarcinome lobulaire infiltrant, un : grade I de SBR.

e-Tumérectomie :

Aucune de nos patiente n'a bénéficié de ce geste.

f- ImmunoHistochimie:

1- Evaluation du statut HER2(136)

La protéine HER2 est une glycoprotéine membranaire constituée de 1255 acides aminés et pesant 185 kDa. Elle possède trois domaines: extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire. Le domaine de liaison extracellulaire, présent à la surface des cellules cancéreuses mammaires, est un complexe de quatre sous-domaines dont deux sont riches en acide aminé cystéine. La protéine HER2 ne présente qu'un seul segment transmembranaire lipophile lui permettant de s'ancrer à la membrane des cellules. Enfin, elle possède un domaine intracellulaire démontrant le rôle de Récepteur Tyrosine Kinase. Chacun des récepteurs HER existe sous forme de monomère en équilibre avec des dimères tous deux stabilisés par un ligand.

Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes. Cette amplification de la transcription est dû à certaines mutations. Une première mutation consiste en l'altération d'un acide aminé (valine remplacée par glutamine) dans la région transmembranaire du récepteur. Il est aussi possible d'observer dans les cas de mutations une délétion qui cause la perte du domaine extracellulaire d'interaction avec le ligand. Ces deux mutations ont toutes deux comme impact de causer une dimérisation même en absence de ligand et ainsi provoquer une

activation constitutive de l'activité kinasique de l'oncoprotéine résultante. Ces changements de propriétés aboutissent à une surexpression de l'ARN messenger menant à une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule. La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuse. On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites « HER2+ ». Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein.

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente.

L'évaluation du statut HER2 est effectuée sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur. Elle peut être réalisée a posteriori sur du matériel d'archives.

La connaissance du statut HER2 présente un intérêt thérapeutique, ainsi les indications d'une thérapeutique anti HER2 sont résumées sur le tableau 16.

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	Non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	Non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de \geq 10% de cellules invasives	Oui , seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	Oui

Tableau 16:thérapie cible en fonction du statut her2

Le Niveau de positivité requis en immunohistochimie pour la mise sous traitement par thérapie ciblée anti-HER2 : seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ ET FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour ce traitement ciblé.

2- Evaluation des récepteurs hormonaux :

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

L'évaluation par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique.

La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives.

L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, oestrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées.

VI -DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A-Sur le plan clinique :

Le diagnostic différentiel s'effectue avec:

➤ **les tumeurs bénignes :**

- Placard de mastose parfois de contours imprécis
- Adénofibrome souvent ferme et lobulé
- Tumeur phyllode
- Granulome inflammatoire chronique : l'origine la plus fréquente est l'ectasie canalaire sécrétante.
- La cytotéatonécrose post-traumatique : il s'agit d'un granulome lipophagique sur stéatonécrose d'origine traumatique.

➤ **Avec une tumeur inflammatoire du sein :**

- Les mastites aiguës bénignes, le plus souvent d'origine infectieuse
- Mastite puerpérale.
- Surinfection de kyste.
- Ectasie canalaire sécrétante.

➤ **Devant une rétraction cutanée :**

- La maladie de Mondor : phlébite superficielle de la paroi thoracique qui se présente, lorsque le cordon phlébitique n'est plus perçu, sous la forme d'une dépression cutanée linéaire.
- L'ombilication congénitale du mamelon souvent bilatérale. Le mamelon est rétracté plat ou fendu horizontalement.

➤ **Devant un écoulement mamelonnaire :**

- L'ectasie canalaire sécrétante : écoulement uni-orificiel spontané et récidivant parfois hématique;
- Les papillomes intracanaux.

B-Sur le plan histologique :

Le diagnostic différentiel du CLIS(6):

1- Envahissement rétrograde du lobule:

Par un carcinome canalaire in situ (CCIS) : c'est essentiellement sur l'aspect des cellules que se fait le diagnostic différentiel avec carcinome lobulaire in situ(6).

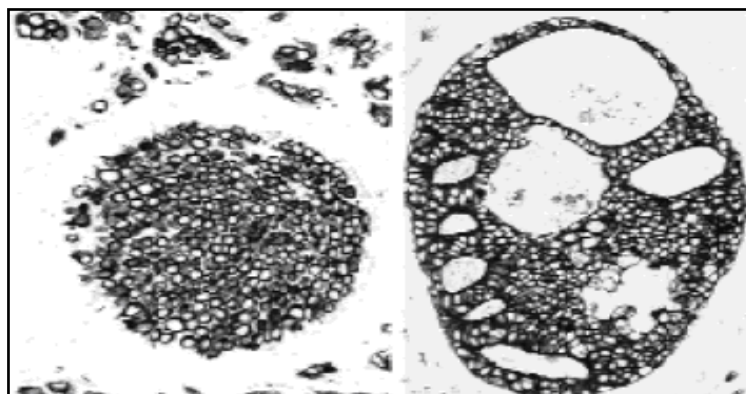


Figure 33 : comparaison d'une néoplasie lobulaire (photo de gauche) et d'un carcinome canalaire in situ (photos de droite) (126)

2- Hyperplasie lobulaire atypique (H.L.A) :

Le terme CLIS a été utilisé pour la première fois par Foot et Stewart en 1941(150) pour décrire un cancer non invasif ayant pour origine les lobules et les

canaux terminaux. En 1978 Haagensen et al. (151) attirent l'attention sur le fait que, pour la majorité des patientes présentant cette pathologie chez qui il n'y avait pas d'autre traitement après la biopsie initiale, aucun cancer ne s'était développé. C'est ainsi qu'est proposé le terme de Néoplasie lobulaire (désigné comme marqueur de risque). D'autres études ont rapporté une augmentation du risque associé à des lésions morphologiquement similaires, mais moins développées, pour lesquelles le terme hyperplasie lobulaire atypique a été utilisé. En 1991 Page et al.(152) ont montré qu'une lésion de CLIS présentait un risque deux fois supérieur à celui d'une lésion de HLA. En 1996, Fisher et al. (153) Ont montré, dans une étude avec un court suivi, une valeur prédictive significative à l'utilisation d'un système de grade à trois niveaux basé sur l'extension et le degré de prolifération.

La réunion du consensus de l'OMS en 2003 suggère l'utilisation du terme néoplasie lobulaire pour désigner le spectre complet des lésions prolifératives in situ lobulaires. Cette appellation est pratique puisqu'elle évite d'avoir recourt a une interprétation subjective et elle est moins sujette a un sur traitement des patientes(154).

Certains ne parlent de CLIS que lorsqu'au moins trois lobules sont atteints, alors que d'autres estiment que l'on peut porter le diagnostic du CLIS lorsqu'un seul lobule est atteint (6).

VII- BILAN D'EXTENSION ET BILAN PRETHERAPEUTIQUE

1-Bilan d'extension(131) :

CLIS : pas de bilan d'extension

CLI : (189)_ le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2013 sera réalisé après chirurgie, sauf en cas de cancers inflammatoires (T4d) de cancers localement avancés, ou d'atteinte ganglionnaire avec cytologie positive, ce bilan comporte : La scintigraphie osseuse qui peut montrer des images d'hypofixation, l'échographie hépatique à la recherche de lésions focales ainsi que la radiographie thoracique standard dans le but de mettre en évidence une lésion médiastinale ; pulmonaire, pleurale ou pariétale, ces examens sont de première intention pour mettre en évidence une éventuelle dissémination métastatique(131). Une TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ; TEP-TDM au FDG peuvent aussi être indiqués.

2-Bilan prétherapeutique :

- **Bilan préchimiothérapique:**

- a- CA 15-3(120) :

Le dépistage biologique ne peut se faire que si le marqueur permet de détecter la maladie à un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA15-3 qui n'est élevé que dans 30% des cas au moment du diagnostic, et ne peut en aucun cas être utilisé dans le cadre du dépistage.

La sensibilité du CA 15-3 étant trop faible, le diagnostic du carcinome lobulaire du sein n'est pas biologique.

Le CA 15-3 ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic et le suivi des carcinomes lobulaires in situ. Mais présente par contre un intérêt dans le suivi post opératoire des carcinomes lobulaires invasifs.

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement constitue une valeur de référence

indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur. Ainsi le taux initial de CA 15-3 est un facteur pronostique reconnu : le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patientes présentant un taux initial supérieur à 30kU/l, 83 % pour un taux supérieur à 40kU/L, une valeur initiale supérieure à 50kU/l doit faire rechercher une éventuelle dissémination(120).

b-NFS Plaquettes

c-Transaminases, bilirubine, GammaGT, phosphatases alcalines, Calcémie, Urée, Créatininémie

d-Serologies hépatite B et C, option HIV

e-ETT et avis cardiologie

- **Bilan préopératoire**

VIII- PRISE EN CHARGE :

A-BUT:

Le traitement du cancer du sein est basé sur trois éléments : Contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement loco-régional.

- Traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement adjuvant,
- La prise en charge psychologique et la réinsertion sociale de la patiente.

B- MOYENS THERAPEUTIQUES :

I- Traitement loco-régional :

1-La chirurgie :

a-Sur le sein

Procédures chirurgicales radicales:

- Mastectomie totale élargie ou intervention de Halsted :

Elle consiste en l'ablation en " monobloc "de la glande mammaire, des muscles pectoraux (grand et petit) et du tissu cellulo-lymphatique de l'aisselle jusqu'au contact de la veine axillaire qui est mise à " nu ". Elle n'est plus indiquée du fait du préjudice fonctionnel et esthétique (15,61).

- Mastectomie radicale type Patey .
- Mastectomie radicale modifiée selon MADDEN :

Elle comporte une mastectomie avec curage axillaire (62). C'est l'intervention la plus pratiquée en particulier pour les tumeurs de grande taille, essentiellement dans notre contexte où les patientes consultent tardivement.

Procédures chirurgicales conservatrices:

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires (63).

L'exérèse glandulaire est assurée par la tumoréctomie, ou la quadrantéctomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection. (61,62).

Ce traitement est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petite taille non inflammatoires, associé au curage axillaire homolatéral.

On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs: le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport du traitement néoadjuvant (chimiothérapie,

radiothérapie et hormonothérapie)(63).

Par ailleurs le traitement conservateur peut intéresser des tailles tumorales arrivant jusqu'à 5cm et ceux-ci sous réserve d'un résultat esthétique satisfaisant, ce qui sous entend que le rapport taille de la tumeur par rapport a la taille du sein est important pour la décision(121)..

b-Sur les ganglions: (62,64)

Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types: (64)

- Curage mammaire interne: il comporte l'ablation du tissu cellulolympatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1^{er} ou 4^{ème} espace intercostal après section du 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} cartilages. Cette technique a été abandonnée.
- Curage axillaire complet: comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG)(abandonné) (62).
- Curage axillaire limité ou conservateur: il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieur et central jusqu'au contact de la veine axillaire (1^{er} et 2^{ème} étage de BERG).

En effet de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur même pour la chirurgie des ganglions :

-**Techniques du ganglion sentinelle(121)** : le ganglion sentinelle (GS) est défini comme le premier relais ganglionnaire dans lequel se draine la tumeur primitive. L'utilisation de traceurs objectivant ce drainage préférentiel couplée a une chirurgie de prélèvement sélectif du ou des relais ainsi détectés, définit la technique dite « ganglion sentinelle ». Il existe deux méthodes de détection et d'exérèse des ganglions sentinelles: la méthode colorimétrique, qui consiste a injecter un colorant traceur (bleu de méthylène) en peri-tumoral, puis un délais de 10 min est

nécessaire avant l'incision cutanée au niveau du creux axillaire, suivie par un repérage visuelle du ou des ganglions dit bleu, l'avantage de cette technique est sa simplicité et son faible cout mais elle nécessite de l'expérience de la part de l'opérateur et elle est faible dans la detection des ganglion extra axillaires. La méthode isotopique qui consiste a injecter des colloides marquée au Tc99m la veille de l'intervention ensuite une scintigraphie avec clichés de face et de profil permet de localiser une cartographie des ganglions sentinelles ou un repérage par l'utilisation de sonde gamma en peropérateur, son avantage est dans la détection des ganglions extra axillaire. (FITOUSSI 2011,121).

En pratique, en 2005,l'institut curie a propose systématiquement un prélèvement du GS dans les cas suivants :

- Absence d'atteinte clinique axillaire : N0.
- Tumeur de petite taille T1, palpable ou non.
- Tumeur unifocale.
- Cancer infiltrant dont le diagnostic a été fait avant l'intervention on doit idéalement pratiquer le prélèvement du GS sur une tumeur en place, ce qui exclut toute biopsie chirurgicale préalable.
- Pas de chimiothérapie néoadjuvante ou d'irradiation première.
- Sein et aisselle n'ayant pas fait l'objet d'une chirurgie préalable.

LES CRITÈRES DE NON-INCLUSION:

- Atteinte axillaire ganglionnaire clinique : N1.
- Tumeurs T2, T3, T4.
- Tumeur multifocale .
- Chirurgie préalable du sein ou de l'aisselle.
- Traitements préopératoires (médical ou irradiation).
- Grossesse.

- Allergies multiples (colorant bleu).
- Refus de la patiente.

c-La Reconstruction mammaire(47)

Ce n'est pas un traitement carcinologique mais fait partie intégrante de la prise en charge du cancer du sein.

Les indications actuelles concernent les tumeurs de plus de 3cm et les tumeurs centrales superficielles, mais aussi les mastectomies totales. Elle peut être réalisée selon 2 modalités : **RMI** ou **RMS**. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radio ou chimiothérapie) et en particulier de la radiothérapie pariétale, et ne doit en aucun moment perturber l'administration des traitements carcinologiques.

1 – Les Méthodes de reconstruction

a-Reconstruction du volume

Le volume mammaire lors de la première intervention peut être reconstruit par différentes techniques.

▪ Reconstruction par prothèse sous pectorale

Elle consiste à induire, par une partie de la cicatrice de mastectomie, une prothèse sous le muscle grand pectoral.

▪ Reconstruction par expansion tissulaire

La reconstruction du sein par expansion tissulaire consiste à distendre progressivement la peau thoracique et le muscle grand pectoral par l'implantation d'une prothèse d'expansion qui sera gonflée sur deux à trois mois à l'aide de sérum physiologique.

- **Reconstruction par lambeau musculocutané**

Consiste en un apport tissulaire sous forme d'un lambeau musculocutané.

- **Reconstruction par lambeau de grand dorsal**

- **Reconstruction par lambeau de grand dorsal avec prothèse**

Cette technique consiste à transférer une palette musculocutané dorsale. Une prothèse est ensuite mise en place sous ce lambeau pour donner le volume suffisant.

- **Reconstruction par lambeau de grand dorsal sans prothèse**

Cette technique récente consiste à utiliser une palette cutané –graisseuse plus vaste, ce qui augmente considérablement le volume du lambeau transféré et permet de se passer de la prothèse.

- **Reconstruction par TRAM (Trans Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap)**

La reconstruction du sein par lambeau abdominal inférieur ou TRAM permet d'utiliser la palette cutané – graisseuse sous – ombilicale, pour reconstruire le sein.

- **Reconstruction par lambeaux libres**

Une dizaine de lambeaux libres sont utilisables en reconstruction mammaire mais les plus utilisés sont le TRAM libre et le lambeau fessier inférieur libre.

b- Reconstruction aréolo – mamelonnaire

Elle sera réalisée secondairement par divers procédés:

- Tatouage aréolaire ou greffe de peau mince.
- Greffe de l'hémi – mamelon opposé, autoplastie locale ou greffe de tissu autologue.

2-La radiothérapie (RTH) :

a- La RTH externe:

Consiste à irradier le sein et les aires ganglionnaires de drainage dont le but est de réduire le risque de récives loco-régionales et l'allongement de la

survie(62).

- Les sources de la RTH externe sont :

- Cobalt 60 radioactif par émission de photons.
- Accélérateurs linéaires par émission de photons X de haute énergie à partir des électrons (47).

- La technique radiothérapique (14,64,65) comporte:

- Une irradiation de base de l'ensemble du sein et des aires ganglionnaires axillaires, sus-claviculaire et mammaire interne, délivre 45 à 55 Gy en fractionnement classique soit 2 Gy par séance et 5 séances par semaine et ceci durant 5 semaines de suite (62).

b- Curiethérapie interstitielle:

Elle est réalisée sous anesthésie générale par fils d'irradium 192 dans le lit tumoral, soit après irradiation de base, soit en per-opératoire au moment de la tumorectomie (64,65).

Le principe est de délivrer la dose de radiation au sein malade par voie régionale en seulement 5 jours par opposition à la radiothérapie standard de 5 semaines. Toute fois **l'efficacité de ce mode de traitement n'est pas encore prouvée** malgré l'homologation par la FDA américaine en 2002.

II- Traitement général :

1- Traitement médical adjuvant:

Le traitement médical adjuvant comporte trois modalités, la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux (trastuzumab) et l'hormonothérapie

a- Chimiothérapie (CTH) :

***Chimiothérapie néoadjuvante**

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle

représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoire ou localement avancé pour lesquelles le traitement locorégional exclusif est insuffisant.

a) Cancer du sein inflammatoire :

Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare qui représente la forme la plus agressive des cancers du sein localement avancés. Ses caractéristiques sont une rapide progression, un haut pouvoir angiogénique et angio-invasif, pouvant expliquer son fort potentiel métastatique et le taux élevé de récurrences locorégionales. Le traitement chirurgical d'emblée est classiquement contre-indiqué et depuis les années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline est le premier temps de leur prise en charge. Cette dernière permet d'obtenir des taux de réponse objective, variant de 52 à 100 % selon les auteurs, et une amélioration de la survie à cinq ans par rapport à un traitement locorégional exclusif [190].

Peu d'étude ont évalué le rôle des taxanes, mais une analyse rétrospective de 240 patients, traités entre 1973 et 2000 au M.D.Anderson Cancer Center pour un cancer du sein inflammatoire, semblait montrer un avantage en SG avec l'addition de taxane, particulièrement pour les tumeurs inflammatoires RH négative [191].

b) Cancer du sein localement avancé :

Les essais randomisés sont peu nombreux et regroupent souvent des populations hétérogènes groupant souvent tumeurs inflammatoires et localement avancées. Les schémas de chimiothérapie utilisés sont essentiellement à base d'anthracycline et, plus récemment, de taxanes, et permettent une augmentation de la survie à dix ans, de l'ordre de 25 % [192].

***Chimiothérapie adjuvante.**

La maladie micrométastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle du cancer du sein, comme le prouvent les techniques récentes de détection de cellules

tumorales circulantes [199]. L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micrométastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

Différents protocoles thérapeutiques :

- **CMF :**

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF) [199,200]. La réduction du risque de rechute et de décès était respectivement de 24 % ($\pm 3\%$) et 14% ($\pm 4\%$) [201].

- **Les anthracyclines :**

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes évalués sont :

- anthracycline, 5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide (FAC) ;
- 5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide (FEC) ;
- doxorubicine et cyclophosphamide (AC)

Ces différents régimes ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF.

- **Les taxanes :**

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base de taxanes. Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline-taxane (concomitante ou

séquentielle) au standard à base d'anthracycline, les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses.

L'analyse de 15 500 patients par **Bria et al.**[202] a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence (SSR) dans la population globale (risque relatif[RR] = 0,86 ; $p < 0,00001$) et dans la population avec envahissement ganglionnaire (RR = 0,84 ; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes (RR = 0,87 ; $p < 0,0001$ et RR = 0,84 ; $p < 0,0001$ respectivement). Dans le sous-groupe des patientes N+, le gain absolu en SSR et en SG était respectivement de 4,3 et 2,8 %, avec un schéma séquentiel ou concomitant.

La méta-analyse rapportée par **De Laurentiis et al.** [203] a inclus 13 études et plus de 22 903 patientes. Le risque relatif de SSR et de SG était respectivement de 0,83 ($p < 0,00001$) et 0,85 ($p < 0,0001$) en faveur des bras avec taxanes. La réduction du risque n'était pas influencée ni par le type de taxane, le statut hormonal, l'envahissement ganglionnaire ou le statut ménopausique de la patiente.

Selon cette analyse, l'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu en SSR et SG de 5 et 3 %, soit un bénéfice du même ordre que l'ajout des anthracyclines.

L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

Durée du traitement :

Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline : ces essais ont montré que quatre cycles

d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de SSR et SG [204,205]. D'autres essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF [203,204]. La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC[203].

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire, recommande au moins 4 cycles, soit une durée de chimiothérapie adjuvante de 18 à 24 semaines [205].

b- Hormonothérapie (HTH) (67,68,69,106):

1- Le but:

Le traitement hormonal est utilisé pour changer le mode d'action des hormones sur la croissance du cancer. La place de l'hormonothérapie est ici large car les CLI sont souvent riches en récepteurs hormonaux (d'œstrogène et progestérone) (67).

2 -Les moyens:

Les moyens sont en fonction de l'âge de la femme, ou plus exactement, de son état hormonal. Celui-ci est le reflet du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (68).

a- La suppression de l'activité ovarienne:

Elle peut être effectuée soit chirurgicalement, soit par radiothérapie, soit par l'utilisation des agonistes de la LH- RH.

b- Les antiœstrogènes :

Le tamoxifène, antioestrogène de référence, prescrit à la posologie de 20 à 40 mg/j permet d'obtenir des taux de réponses objectives (régression tumorale

complète ou partielle supérieure à 50 % du volume tumoral initial) de 30 %, dans une population de femmes ayant un cancer du sein métastatique.

La toxicité est faible; outre les signes de privation œstrogénique dominés par les bouffées de chaleur, prise de poids, alopecie, un risque de cancer de l'endomètre existe.

c- Les progestatifs :

Représentés essentiellement par:

- L'acétate de medroxyprogestérone (MPA). Il est prescrit à la posologie de 500 mg à 1 g/j, soit par voie orale, soit par voie intramusculaire et permet environ 30 % de réponses objectives.
- L'acétate de mégestrol, est prescrit à posologie de 160 mg/j.

Les anti- progestatifs sont également efficaces et sont en cours de développement, celui-ci étant ralenti par leurs effets indésirables (68,69).

d- Les inhibiteurs de l'aromatase :

Le premier produit utilisé a été l'aminoglutéthimide.

Prescrit par voie orale, associé à une substitution glucocorticoïde, les taux de réponses objectives identiques à 500 ou 1000 mg/ j mais la toxicité est inférieure pour le bas dosage.

D'autres inhibiteurs de l'aromatase ont été développés, ils peuvent être prescrits sans substitution cortisonée.

Deux familles sont distinguées: la première qui, comme l'aminoglutéthimide, regroupe des produits non stéroïdiens (type II) (anastrozole, letrozole), la seconde regroupe des produits de structure stéroïdienne (type I) (fermostane, exemestane).

Des études de doses sont retrouvées dans la littérature pour le létrozole (2,5 mg/j), le fermostane (250 ou 500 mg toutes les deux semaines) et l'exemestane (2,5 ou 5mg/j) (68,106).

3- les protocoles (167-168-169-170-171)

Conformément aux conférences de consensus [Goldhirsch, 2003 ; NIH, 2000 ; Mauriac, 2003], une hormonothérapie adjuvante est systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative pour au moins l'un des récepteurs hormonaux (exception faite de quelques tumeurs d'excellent pronostic).

- La définition de la ménopause est celle habituellement utilisée ; la survenue d'une aménorrhée après chimiothérapie n'est pas un critère suffisant pour faire proposer un inhibiteur de l'aromatase.

Patientes non ménopausées

- ANTIOESTROGENE 20 mg, 1 cp/jour durant 5 ans.
- Pas d'indication à donner un inhibiteur de l'aromatase.
- En cas de ménopause chimio-induite survenant avant 50 ans, il n'y a pas d'indication à prescrire une anti-aromatase.
- L'adjonction d'une suppression ovarienne au tamoxifène est une option.

Patientes ménopausées

- La prescription d'un inhibiteur de l'aromatase est :
 - Systématique en primo traitement (standard). Une option est représentée par un traitement séquentiel en absence de facteurs de risque de rechute précoce : grade I ou II et/ou N- [Debled 2005 ; Mauriac, 2007],
 - Proposée à la patiente après 2,5 ans de tamoxifène, pendant 2,5 ans de plus.
 - Prescrite pendant une durée maximale de 5 ans.
 - Proposée à la patiente après 5 ans de tamoxifène en cas d'envahissement axillaire.
- En cas de mauvaise tolérance après 2 ans d'anti-aromatases, il est possible de proposer un traitement par tamoxifène pour 3 ans de plus.

- La négativité des récepteurs de la progestérone ou la surexpression de l'oncogène Her2 n'est pas un critère de choix entre le tamoxifène et un inhibiteur de l'aromatase.
- La surveillance du traitement par anti-aromatase nécessite une évaluation clinique du risque d'ostéoporose. En cas d'ostéoporose, un bisphosphonate est prescrit après bilan stomatologique préalable, soit par voie orale hebdomadaire ou mensuelle, soit par voie IV semestrielle ou annuelle.
- La co-prescription de médicaments antidépresseurs de type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine...) diminue l'efficacité du tamoxifène et est à éviter dans la mesure du possible.

c- La thérapie ciblée(121,137) :

Seules les patientes dont la tumeur surexprime HER2 sont susceptibles de bénéficier de la prescription de l'anticorps monoclonal recombinant spécifique, le trastuzumab. Habituellement prescrit de façon isolée et ceci tant qu'il n'existe pas de progression de la maladie métastatique. Le trastuzumab peut également être associé à une chimiothérapie(121).

Schémas d'administration : en milieu hospitalier, en monothérapie, avec soit une dose de charge de 4 mg/kg suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg pendant 52 semaines au total ; soit une dose de charge à 8 mg/kg, puis une dose à 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 52 semaines au total(137)

D'autres thérapies ciblées sont en cours d'émergence notamment celles visant les facteurs de croissance épidermique ou les facteurs de l'angiogénèse (121).

C- LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

1- CLIS(157):

Ces lésions ne sont pas actuellement considérées comme de véritables lésions carcinomateuses mais plutôt comme des lésions précancéreuses ou à risque. La stratégie thérapeutique locale des carcinomes lobulaires in situ est mal codifiée. Compte tenu de l'application de plus en plus élargie des traitements conservateurs, l'utilisation de la mastectomie tend à diminuer. Cependant, dans les formes étendues chez les patientes de jeune âge, en cas de surveillance clinique et radiologique difficile ou en cas d'antécédents familiaux au premier degré, une attitude radicale avec mastectomie bilatérale prophylactique associée à une reconstruction mammaire est une alternative thérapeutique. En effet, la multicentricité des lésions est fréquente : 60 à 80 % des cas, et la bilatéralité est observée dans 25 à 50 % des cas selon les auteurs. Sa signification pronostique concernant le risque de cancérisation ultérieure reste incertaine. La probabilité de risque d'apparition d'un cancer infiltrant serait de l'ordre de 20 % à 20 ans, soit de 1 % par an. Le risque relatif global de développer un cancer infiltrant serait de l'ordre de 5 à 6 par rapport à la population générale et de 8,5 à 13,5 en cas d'antécédents familiaux du premier degré. Ce risque est égal pour les deux seins, avec une prédominance de formes canalaire infiltrantes.

c- Chirurgie:

Les cancers lobulaire in situ ont des caractères particuliers qui vont guider leur thérapeutique (16) :

- 1- La difficulté d'affirmer le caractère in situ.
- 2- La fréquence des lésions multicentriques.
- 3- La bilatéralité.
- 4- L'évolution de ces lésions.

Le but du traitement des patientes avec CLIS est de minimiser la menace d'un cancer du sein invasif. Les choix du traitement varient entre un traitement conservateur et une mastectomie bilatérale avec des choix intermédiaires.

Le traitement adopté nécessite une première exérèse-biopsie de bonne qualité (70).

Le repérage doit être minutieux pour les formes infracliniques détectées uniquement sur la mammographie (7).

Tous les auteurs reconnaissent qu'il est impossible d'affirmer le carcinome lobulaire in situ lors de l'examen extemporané (6,15). La concordance est seulement de 11 % et il y a 89 % de faux négatifs.

D'après FOOT et STEWART la mastectomie simple est essentielle pour le traitement de carcinome lobulaire in situ. Elle est devenue une habitude pour la majorité des chirurgiens. La surveillance ou l'abstention thérapeutique est sans nul doute condamnée.

La MT simple bilatérale associée, si la patiente le souhaite, à une reconstruction immédiate, a parfois été réalisée et peut se concevoir pour des patientes très anxieuses qui ne supportent plus le poids d'une surveillance prolongée, ou encore ayant des antécédents familiaux chargés. Dans ce dernier cas, l'aide d'un conseil génétique apparaît indispensable avant la prise de décision(158).

➤ **Curage ganglionnaire (159–160):**

Le risque d'envahissement ganglionnaire est faible, estimé à 1,6 % dans une revue de la littérature portant sur 1 732 dissections axillaires pour un CLIS et CCIS [57]. Il s'agissait souvent de lésions de grande taille où une micro-invasion, voire un foyer invasif, a pu être méconnu.

L'attitude communément admise actuellement est de ne pas proposer d'exploration ganglionnaire dans un CLIS. La seule exception qui peut se discuter

est le CLIS dont la taille impose une mastectomie totale (MT) et où l'existence d'une micro-invasion « occulte » ne peut être exclue avant l'analyse complète de la pièce de mastectomie. Quant au ganglion « sentinelle », la moindre morbidité de ce mode d'évaluation ganglionnaire ne permet pas pour autant d'en élargir les indications [49] .

➤ **Radiothérapie(161):**

La radiothérapie n'a pas été évaluée. La seule étude rétrospective publiée a un recul insuffisant pour pouvoir en tirer des conclusions. Ainsi son rôle est peu connu, mais compte tenu de l'histoire naturelle des cancers lobulaires in situ, si une radiothérapie est prescrite, elle se doit d'être bilatérale (71).

➤ **Hormonothérapie:**

La régression post-ménopausique, au même titre que l'âge jeune de survenue sont deux éléments témoignant de l'hormonodépendance du CLIS (6,16).

Aucune étude n'a été rapportée dans la littérature évaluant la place de l'hormonothérapie dans le traitement du CLIS.

➤ **Chimiothérapie(121) :**

Pas de place.

Dans notre étude aucun cas de CLIS n'a été rapporté.

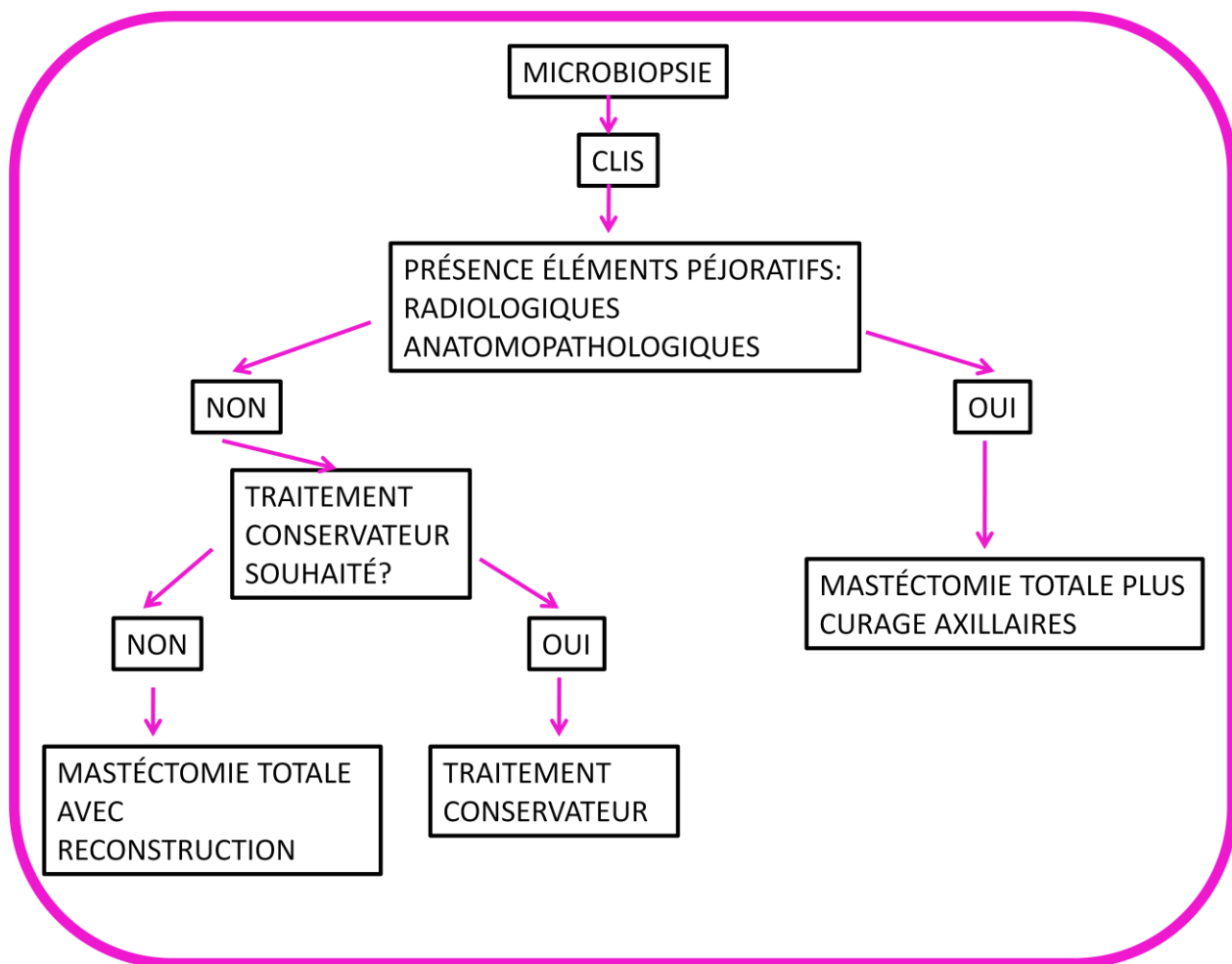


FIGURE 34: Conduite a tenir devant un CLIS (131)

Institut National du Cancer. Cancer du sein in situ. 2009

2- CLI :

➤ Chirurgie :

La conservation du sein a été largement acceptée comme alternative de traitement pour la majorité des patientes avec stade précoce du cancer du sein (72).

Une étude récente à montrer que devant un carcinome lobulaire infiltrant l'indication d'un traitement conservateur ne se fait que chez les patientes qui ne présentent pas les caractéristiques suivantes : une tumeur supérieure à 1,5cm à la mammographie ou, ceux avec l'invasion lymphovasculaire, multifocalité, ou des patientes d'un âge jeune (groupe a risque de récidence). Les techniques d'imagerie ont tendance à sous-estimer la taille, en particulier dans le cas de l'échographie(102).

Une autre étude a conclu que le type de chirurgie n'affecte pas la survie globale. Cependant les patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant traités avec la chirurgie de conservation du sein ont un risque accru de récurrence locale par rapport à des patientes traitées par mastectomie (117).

Les patientes avec stade I (T1N0M0), et stade II (T0N1M0, T2N0M0, T2N0M0 et T2N1M0) sont traitées par une chirurgie conservatrice: excision tumorale locale et radiothérapie post opératoire délivrée dans la surface tumorale à une dose de 6708 cGy pour stade I et 6362 cGy pour stade II (72).

Les stades III et IV sont traités de la même façon que le cancer canalaire infiltrant du sein.

Du fait du risque augmenté de cancer bilatéral du sein chez les patientes avec CLI, plutôt que de faire une biopsie en miroir, on préfère une soigneuse surveillance clinique par un examen physique, mammographie et biopsie (14).

➤ **Curage ganglionnaire(121) :**

Le curage ganglionnaire est toujours indiqué.

Donc dans les **formes opérables d'emblée** : T0 T1 T2 T3 N0N1 Pev1 et M0, la mastectomie et curage axillaire sont indiquées devant(205) :

- Taille > 3cm
- Multicentricité
- Berges non saines
- Récurrence après traitement conservateur.

Les Indication de traitement conservateur et curage axillaire sont :

- Taille <ou= 3cm.
- Tumeur unifocale.
- Berges saines.

Dans notre étude 8 patientes sur 9 ont bénéficié d'un geste chirurgical : Patey, dont une post chimiothérapie.

➤ **Radiothérapie:**

La radiothérapie externe postopératoire est indiquée:

- **Après mastectomie totale :** Une irradiation de la paroi thoracique est indiquée en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence. Les principaux facteurs actuellement reconnus incluent la taille et le grade histologique de la tumeur, l'infiltration de la peau ou de la paroi thoracique, la présence d'une lymphangite carcinomateuse sous cutanée, l'atteinte des berges d'exérèse, l'indication de l'irradiation ganglionnaire associée, la présence d'embolies lymphatiques et/ou sanguins et l'âge jeune de la patiente.
- **Après chirurgie conservatrice :** Une irradiation de la glande mammaire est toujours indiquée en complément de la chirurgie. Elle diminue le risque de récurrence locorégionale de 70 % et réduit le risque de mortalité à long terme. – Une irradiation additionnelle du lit tumoral (boost) réduit le risque de récurrence locale, elle est donc indiquée en présence de facteurs de risque de récurrence identifiés, quel que soit l'âge. L'irradiation du lit tumoral, de 10 à 16 Gy en 5 à 8 fractions, est facilitée par le repérage du lit tumoral par des clips chirurgicaux. La Radiothérapie des aires ganglionnaires : si envahissement ganglionnaire axillaire prouvé histologiquement.

L'utilité de l'irradiation mammaire post-opératoire s'explique par la fréquence de la multicentricité infraclinique des lésions néoplasiques.

Une dose de 4500 cGy – 5000 cGy est administrée en fractions de 180–200 cGy au lit tumoral par minimum 2 plans iridium 192, par rayon extérieur de photons ou électrons (14).

Dans notre série la radiothérapie après traitement radical a été indiquée chez 4 patientes pour les tumeurs N+ et/ou facteurs de risque de récurrence.

- **Hormonothérapie:**

L'hormonothérapie par les anti-œstrogènes est pratiquée essentiellement chez les patientes hormono-dépendantes car CLI est riche en récepteurs œstrogènes (19,106).

- **Chimiothérapie:**

La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez toutes les patientes (à l'exception d'un faible sous-groupe très hormono-sensible), pratiquement toutes les tumeurs N- à haut risque, quel que soit le statut de la ménopause; seules pourraient échapper à une chimiothérapie adjuvante les tumeurs N- à très bas risque.

Une étude a démontré que le CLI répond moins à la chimiothérapie par rapport au CCI. Cette faible chimiosensibilité est expliquée par le profil immunohistochimique particulier du CLI. Par conséquent, l'utilisation de chimiothérapie néoadjuvante pour le CLI devrait être remise en question(107).

Plusieurs schémas sont possibles. Le plus souvent, il s'agira :

- soit de 4 à 6 cycles de type FEC ou FAC (association de 5 Fluoro-uracile, Cyclophosphamide et Epirubicine, toutes les 3 semaines)
- soit de 3 à 4 cycles de type FAC ou FEC suivis de 3 à 4 cycles de Docetaxel (Taxotere®) toutes les 3 semaines ou Paclitaxel (Taxol®) hebdomadaire.

- **Thérapie ciblée**

Les indications de la thérapie ciblée devant un CLI sont représentées sur l'arbre (131) :

Une étude récente a conclu, que les cancers du sein canaux ou lobulaires peuvent être gérés de la même manière, et le sous-type histologique (lobulaire ou

canalaire) ne devrait pas être un facteur dans la prise de décision thérapeutique en sachant que ce n'est pas un facteur pronostique pour la survie globale(104).

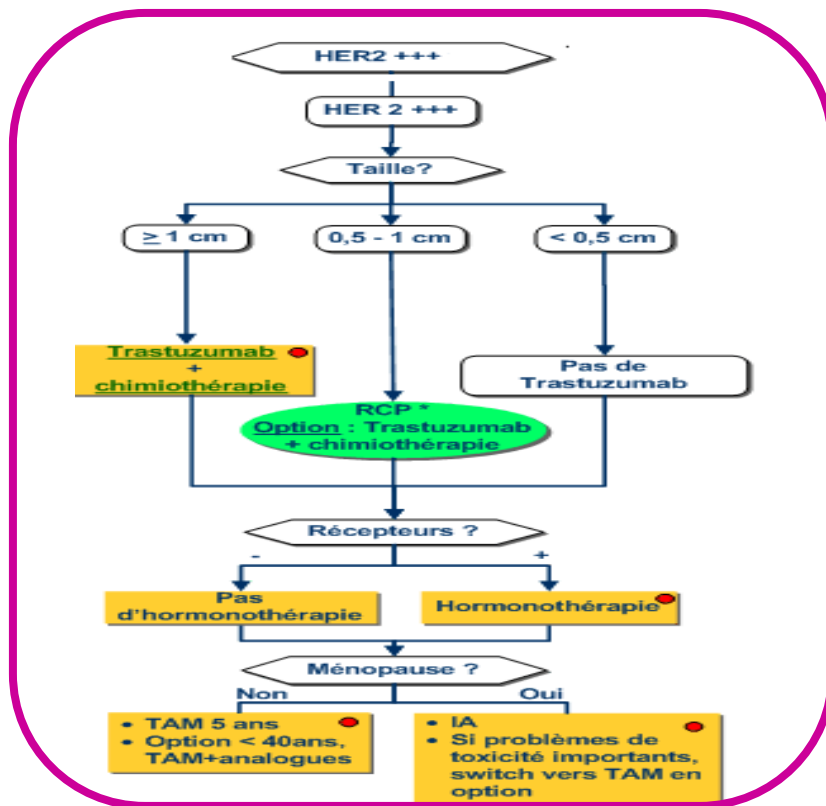


Figure 34: indications de la thérapie ciblée devant un cli(oncolog)

Actuellement, les décisions d'un traitement adjuvant sont basées sur la classification moléculaire des tumeurs mammaires (Tableau 17).

Sous-type intrinsèque	Définition clinico-pathologique
Luminal A	<p>Luminal A</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 bas (<14%)
Luminal B	<p>Luminal B (HER2 négative)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - HER2 négative - Ki 67 élevé
	<p>Luminal B (HER2 positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et/ou RP positifs - Quel que soit Ki 67 - HER2 surexprimé ou amplifié
Erb-B2 surexprimé	<p>HER2 positive (non luminal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2 surexprimé ou amplifié - RE et RP négatifs
Basal-like	<p>Triple négatif (ducal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RE et RP négatifs - HER2 négative

Tableau 17 : Description des 5 sous-types du cancer du sein basés sur leur expression spécifique de certains gènes. Saint Gallen 2011

C'est la conjonction de ces facteurs moléculaires, ainsi que les comorbidités éventuels et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. Les différents traitements systémiques recommandés en fonction de la classification moléculaire et qui ont été retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2011 sont indiqués dans le Tableau 18.

Dans certaines situations, notamment les cancers localisés à risque intermédiaire (taille : 2-5cm, grade II de SBR, atteinte de 1 à 3 ganglions), il est recommandé de rechercher les signatures génomiques (*ONCOTYPE Dx* et

MAMMAPRINT) dans le but de distinguer les tumeurs à haut score susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante.

Sous-type	Type de traitement
Luminal A	HT seule
Luminal B (HER2 négative)	HT +/- CT
Luminal B (HER2 positive)	CT+H+HT
HER2 positive (non luminal)	CT+H
Triple négatif (ductal)	CT
Types histologiques particuliers* A.Hormonosensibles B.Non hormonosensibles	HT CT

Tableau 18 : Traitement adjuvant : indications globales (d'après Saint Gallen 2011) HT=hormonothérapie ; CT=chimiothérapie ; H=Herceptin* (trastuzumab)

Dans notre série la chimiothérapie a été indiquée chez 8 patientes sur 9, 6 patiente après un geste chirurgical radicale a base de 3 cure de FEC100 puis 3 Docetaxel, et une patiente a bénéficié d'une chimiothérapie 1^{er} ligner métastatique a base d'Antracycline.

4 des 9 patientes ont été mise sous hormonothérapie a base de Tamoxifène 20 mg, 1cp / jour durant 5 ans.

IX- SURVEILLANCE GENERALE

G.T, phosphatases alcalines, CA 15- 3, tous les quatre mois et **radiologiques** avec une mammographie et une radiographie pulmonaire tous les ans (13,79,88).

A- Surveillance du CLIS:

La surveillance régulière après l'exérèse chirurgicale initiale impose d'une part une parfaite coopération entre le chirurgien, l'anatomopathologiste et le radiologue et d'autre part de bien expliquer à la patiente le problème afin qu'elle accepte parfaitement cette surveillance qui doit durer toute la vie.

La surveillance des patientes ayant CLIS repose sur un examen clinique minutieux tous les quatre mois pendant 5 ans couplé à une mammographie annuelle(6).

Chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 ou à haut risque de cancer du sein, une surveillance par IRM mammaire annuelle, associée au bilan mammographique et échographique, est recommandée.

B-Surveillance du CLI :

Selon les recommandations de l'INCA 2010 la surveillance comprend l'interrogatoire et examen clinique par une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans. Ce calendrier de surveillance doit être discuté et adapté pour chaque patiente, notamment selon les critères de gravité et le risque de rechute. Ce schéma de suivi doit être précisé dans un compte rendu de fin de traitement remis au médecin traitant.

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent l'apparition de complications liées au traitement, de signes d'appel de récurrence locale ou à distance et en évaluent l'évolution.

Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie de la patiente.

Le deuxième volet de la surveillance est la surveillance paraclinique

La mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance paraclinique. Elle peut être associée à une échographie mammaire (bilatérale ou controlatérale selon la chirurgie).

La première mammographie de surveillance doit être réalisée 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie.

Pour les patientes traitées par tamoxifène, une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation systématique d'autres examens d'imagerie (en particulier hépatique ou thoracique). Les autres examens complémentaires sont discutés en présence de signes d'appel (89).

Dans notre série 2 de nos patientes ont été perdues de vue et 3 patientes sont décédées, 2 patientes suivent toujours leurs traitements.

X- EVOLUTION ET PRONOSTIC DU CARCINOME LOBULAIRE

Il existe peu de travaux dans la littérature mondiale qui étudient l'évolution et les facteurs pronostiques du carcinome lobulaire invasif du sein, cependant il s'agit d'une entité peu connue à laquelle ont été attribués des caractères d'agressivité tumorale supérieurs à ceux d'autres tumeurs mammaires.

A- Evolution(6):

L'évolution du CLIS, est imprévisible. Elle est marquée par deux éventualités dont on doit tenir compte pour poser les indications thérapeutiques (6) :

- Possibilité de régression post-ménopausique.
- Risque de survenue d'un cancer invasif.

a-Régression:

L'évolution du CLIS peut se faire vers la régression post-ménopausique

spontanément(19).

Aucune étude n'a été rapportée dans la littérature et qui permet de déterminer le pourcentage des CLIS qui peuvent régresser spontanément.

b–Evolution vers le cancer invasif(15) :

La fréquence de survenue d'un cancer infiltrant après le diagnostic sur biopsie de CLIS est de 10 à 20% selon les séries. Le délai d'apparition de ce cancer infiltrant est long, En effet, dans les différentes études rétrospectives publiées, le taux de cancers invasifs du sein chez des patientes ayant eu un diagnostic de CLIS porté sur biopsie puis surveillé, montre qu'avec un recul de 10 à 25 ans, le risque varie de 4 à 22% pour le sein biopsié et de 3 à 20% pour le sein controlatéral. Le délai entre le diagnostic du CLIS et la survenue du cancer invasif est de 10 à 15 ans(21).

Dans une étude récente, PAGE DL(22). et al évalue le risque relatif de développer un cancer invasif chez les femmes atteintes d'une hyperplasie lobulaire atypique à 3,1 (IC 95% 2,3–4,3, $p < 0,0001$) et le risque de survenue d'un cancer infiltrant est 3 fois plus important pour le sein homolatéral que pour le sein controlatéral. En moyenne le cancer infiltrant s'est développé 14,8 années après la biopsie initiale ayant mis en évidence une hyperplasie lobulaire atypique

	Cancer homolatéral	Cancer controlatéral
5 ans	8% ± 4,4	–
10 ans	15% ± 6,3	10,7% ± 5,2
15 ans	27% ± 9,7	15,7% ± 7
20 ans	35% ± 11,3	25% ± 10,4

Tableau 19 : Risque cumulé de cancer invasif après carcinome lobulaire in situ (exérèse simple) (d'après Mr DIVITT et COLL.) (16).

Pour le sein homolatéral, le risque de carcinome infiltrant varie de 22 % à 25 ans (pour HAAGENSEN et COLL) et de 45 % à 15 ans (pour TOKER). Pour le sein

controlatéral, le risque est également élevé, il varie de 12 à 59% à 20 ans.

Dans notre série toutes les patientes ont été diagnostiquées au stade du carcinome lobulaire infiltrant.

c-Métastase(11):

Certaines évolutions métastatiques sont plus fréquentes que dans les carcinomes canaux et c'est le cas notamment des atteintes séreuses : péritoine, rétro-péritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique(11).

Dans notre série une patiente a développé des métastases osseuses après une tumeur inflammatoire, pour les autres patientes soit elles ont été perdus de vue, soit décédé dans un contexte inconnue.

d-Décès :

Les risques de décès après traitement conservateur varient selon les séries de 0 à 16% en fonction du type histologique de la lésion. Il est de 4% pour Haagensen avec un recul de 16 ans, et de 16% pour Rosen avec un recul de 24 ans (17).

Dans notre série 3 des 9 patientes sont décédé soit 33,33% au cours du traitement, pour les autres on n'a pas suffisamment de recul.

B-FACTEURS PRONOSTIQUES:

1- Facteurs cliniques:

a- L'âge:

L'âge est un facteur pronostique important. Il joue sur la survie dans la mesure où les sujets plus âgés ont évidemment une moindre espérance de survie. L'âge inférieur à 35 ans est un caractère péjoratif, mais en lui-même l'âge ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution du CLI (39).

Dans notre étude un patiente était âgé de 30 ans, elle a été perdue de vue après un traitement conservateur.

b- Les adénopathies régionales:

L'atteinte ganglionnaire histologique est un bon marqueur de la probabilité d'existence de métastases occultes.

En cas de CLIS, l'envahissement ganglionnaire est nul (< 1 %) (20), alors que la positivité ganglionnaire pour CLI est de 32 %.

Une étude descriptive rétrospective et prospective dans les centres suivants : Hôpital San Carlos, Hôpital Doce de Octubre et Fondation Jiménez Díaz de Madrid, sur 390 cas de CLI dans la période entre 1980 et 1997. Et qui a étudié la survie globale du CLI, a permis de conclure que Le niveau d'extension axillaire demeure le meilleur indice pronostique de cette maladie(162).

c- L'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés:

Il a une signification péjorative très marquée avec les pourcentages de survie de 10% à 5 ans avant l'utilisation de chimiothérapie (39).

Dans notre série une patiente avait une tumeur inflammatoire du sein.

d- Les stades cliniques:

Ont une valeur pronostique.

Stades	Survie à 5 ans sans métastases (%)
I	90
II	80
IIIa	60
IIIb	38
IV	25

Tableau 20 : Survie sans métastases en fonction des stades cliniques :

e- La grossesse(121):

Le cancer du sein peut se développer chez 1 à 3 patientes pour 10000 grossesse. L'augmentation de l'âge moyen de la première grossesse menée à terme

laisse penser que cette association devrait être de plus en plus fréquente. L'essentiel du mauvais pronostic du cancer du sein pergravidique est dû au retard diagnostique qui fait que les tumeurs volumineuses ou de type inflammatoires sont plus fréquentes que chez les femmes non enceinte. Le diagnostic clinique est plus difficile au cours de la grossesse en raison des modifications physiologiques du sein qui devient congestif et hypertrophié, la mammographie est souvent peu performante et éventuellement dangereuse pour le fœtus. L'échographie en complément de l'examen clinique est probablement la meilleure approche. La biopsie guidée par échographie est la meilleure méthode pour obtenir un diagnostic histologique (121). Le traitement est chirurgical pendant la grossesse, suivi d'une irradiation après l'accouchement. L'administration d'une chimiothérapie est en règle déconseillée pendant la grossesse, mais peut cependant être réalisé sans risque majeur pour le fœtus après le premier trimestre de grossesse. En cas de cancer inflammatoire ou de métastase une interruption est à discuter au cas par cas. A stade égale, le pronostic est comparable à la forme non gravidique (121).

2- Facteurs histopathologiques(163) :

a- La taille tumorale:

Elle a une influence sur l'évolution et sur la survenue de métastases, plus la tumeur est grande, plus le risque de survenue de rechutes est grand (39).

La multifocalité, si elle est macroscopique influence l'évolution par contre si elle est microscopique, elle n'a pas de répercussion.

Dans notre série la multifocalité a été retrouver chez une seul patiente.

b-Le grading histopronostique(132,133,134,135) :

- L'importance du grade histopronostique en temps que **facteur pronostique** important et indépendant dans les cancers du sein n'est plus à démontrer ; le système le plus utilisé étant le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson).

- Il est actuellement recommandé (SOR sein 2002) d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis, système SBR modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure.
- Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) à l'exception des carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.
- Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci-dessous.

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6,7
Grade III	8,9

Tableau 21 : Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis :

- Le total des scores aboutit à un
- ❖ Grade I : total des scores de 3 à 5 de bon pronostic avec une mortalité a 5 ans de 1%.
- ❖ Grade II : total des scores de 6 et 7 avec une mortalié a 5 ans de 8%.
- ❖ Grade III : total des scores de 8 et 9 de mauvais pronostic avec une mortalié a 5 ans de 13%.

Les patientes avec une tumeur de grade III ont un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs grade I (Le Doussal V Cancer 1989)

	Nombres de cas	Pourcentage %
Type histologique		
CLI	9	100
SBR		
Grade I	2	22,22
Grade II	3	33,33
Grade III	4	44,44

Tableau 22: Le grading SBR de nos patientes

c- Les emboles tumorales :

Par invasion vasculaire ont un caractère particulièrement péjoratif.

d- L'extension ganglionnaire loco- régionale

Est le mode métastatique le plus représentatif de l'agressivité d'un carcinome.

Les embolies "clandestines" dans le sinus marginal des ganglions ont un pronostic significativement plus défavorable que les formes N(-).

3- Facteurs biologiques :

- La mesure de l'activité proliférative fait appel à l'index mitotique, à des paramètres cinétiques (index de marquage, analyse du contenu en ADN (phase S, ploïdie) et à des marquages biochimiques (thymidine kinase, Ki

67, antigène p 120).

- Parmi les facteurs stimulant la prolifération cellulaire on trouve les facteurs de croissance (70), les récepteurs à l'E.G.F (épidermal growth Factor) (70) l'ocogène C-erb-B2, la cathepsine D, cholestérol et IGF-1(77).
- Les facteurs de dissémination sont des protéases : le cathepsines, les activateurs du plasminogène, les collagénases et la protéoglycanase.
- La protéine pS2 tissulaire est un marqueur de l'hormono-dépendance et donc de bon pronostic (45,78).
- Les récepteurs hormonaux : la valeur seuil 10 femtomoles/mg de protéines cytotologiques ne témoigne que de la présence ou de l'absence de récepteurs (79).

La concentration du récepteur œstrogène est corrélée à l'âge, au statut hormonal, à la différenciation tumorale et au grading histologique, par contre la concentration du récepteur progestérone n'est corrélée qu'avec la différenciation tumorale et le grade S.B.R (79).

Une étude biochimique suggère que le CLI classique peut être spécialement riche en récepteurs œstrogènes (80).

4- Nouveaux facteurs: (81)

Les variables quantitatives histopathologiques ont une valeur objective de malignité dans les carcinomes lobulaires.

Les nouveaux paramètres: l'évaluation de volume nucléaire moyen est fortement reproductible et souhaitable pour usage de routine. Cependant, de larges et prospectives études ont besoin d'établir de vraie valeur de variables quantitatives dans la conduite clinique de patientes avec cancer du sein.

C- SURVIE GLOBALE:

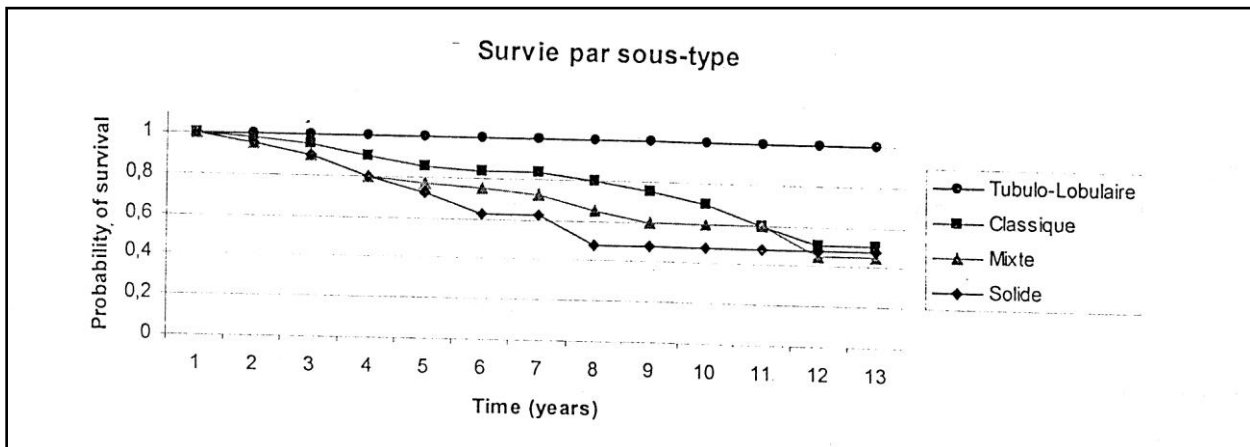
Le pronostic est excellent pour le CLIS, la signification de CLIS n'est plus considérée comme une étape de la transition obligatoire vers l'invasion, compte tenu de la longue latence, de la survenue chez des femmes jeunes, de la survie presque identique à celle des femmes ne présentant pas de lésion, il ne s'agira que d'un marqueur de risque (20).

Pour le CLI, la survie à 5 ans est de 80% en moyenne. Dans le carcinome lobulaire la survie atteinte est usuellement plus bonne que dans le carcinome canalaire, la survie à 7 ans (selon maladie-libre-Kaplan Meier survivance (DFS)) est de 74% pour les patientes avec CLI et de 63% pour les patientes avec CCI ($p < 0,03$) (14).

Sur une étude de 390 patiente porteuse de CLI du sein la survie globale était de 89,4 % à 12 mois après le diagnostic, 86,1 % après 24 mois, 81,8 % après 48 mois, 77,2 % après 72 mois et enfin 65,5 % après 96 mois.

Il faut savoir que la survie globale du carcinome lobulaire invasif est variable en fonction de plusieurs paramètres notamment :

- LE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE



Probability of survival : Probabilité de survivance

Time (years) : Temps (ans)

Figure 34 : survie par sous-type.

Cette figure montre les courbes de survie des 4 plus communs sous types de CLI, sauf le sous type alvéolaire. Le groupe tubulo-lobulaire a une meilleurs survie que les autres sous types.

- LE STADE DE LA TUMEUR AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
- L'EVAHISSEMENT AXILLAIRE

Le nombre de ganglions axillaires envahi est un élément capital. Le pourcentage de survie sans métastases est variable selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire (39).

D- RECIDIVE :

La récurrence loco- régionale est définie comme réapparition de cancer invasif dans le sein traité, ganglions axillaires, supraclaviculaires ou mammaires internes avant ou simultanément avec l'apparition à distance de métastases. (74).

La récidence survient dans le lit tumoral (84%des cas de récidence) ou dans son voisinage immédiat (13,76%). Elle incite le chirurgien à respecter scrupuleusement

les marges de sécurité lors de la tumorectomie (82).

Il y a une corrélation significative entre le nombre de lobules envahis et la fréquence de récurrence. Celle – ci augmente si le nombre est supérieur ou égal à 10 lobules envahis. La valeur de pourcentage est seulement de 0,028 (83).

Au moment de la récurrence locale, un facteur pronostique a une influence significative sur la survie: le délai d'apparition de la récurrence locale par rapport au traitement initial. La survie a été plus courte pour les patientes dont la récurrence est apparue Dans les deux années suivant le traitement (84

Conclusion

Le carcinome lobulaire reste une entité histologique peu fréquente du cancer du sein, toutefois la place qu'occupe le cancer du sein actuellement dans la cancérologie féminine, justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire.

Le carcinome lobulaire représente 2,8% à 6 % des lésions malignes du sein (le type in situ représente 0,8 à 3,8 % et il est considéré par la plupart des auteurs comme un facteur de risque de cancer invasif plutôt qu'un état cancéreux, le type infiltrant représente 4 % de tout les carcinomes invasifs du sein et 10 % du taux des cancers du sein).

Il peut survenir après des mastopathies bénignes principalement la maladie fibrokystique.

Le traitement préconisé est la chirurgie (Patey) \pm radiothérapie selon l'atteinte ganglionnaire.

Un traitement conservateur peut être proposé dans les stades précoces.

Une chimiothérapie et une hormonothérapie complètent le protocole thérapeutique.

Son évolution est marquée par le risque de récurrence locorégionale après cinq ans ainsi que l'apparition de métastases à distance, principalement osseuses (dans $\frac{3}{4}$ des cas), digestif ou gynécologique.

Le pronostic du CLIS est bon, celui du CLI reste meilleur par rapport au CCI.

La survie est de 95 % à 20 ans pour le CLIS et de 80 % à 5 ans pour CLI.

C'est un type histologique qui a des caractéristiques spécifiques; il est multicentrique, bilatéral, survient souvent en péri-ménopause.

Résumé

Le carcinome lobulaire reste une entité histologique peu fréquente du cancer du sein, toutefois la place qu'occupe le cancer du sein actuellement dans la cancérologie féminine, justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire.

Nous rapportons une série rétrospective de 9 cas du cancer lobulaire du sein colligés au service de gynécologie – obstétrique II à la maternité du CHU hassan II de FES, durant une période de quatre ans allant du 1er Janvier 2009 au 31 Décembre 2012.

Par la présente étude, nous avons essayé de dégager les aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de la maladie.

Le carcinome lobulaire représente 2,8% à 6 % des lésions malignes du sein (le type in situ représente 0,8 à 3,8 % et il est considéré par la plupart des auteurs comme un facteur de risque de cancer invasif plutôt qu'un état cancéreux, le type infiltrant représente 4 % de tout les carcinomes invasifs du sein et 10 % du taux des cancers du sein).

Il peut survenir après des mastopathies bénignes principalement la maladie fibrokystique.

Le diagnostic paraclinique est basée sur le couple écho–mammographie a la recherche de multifoalité, multicentricité ou bilatéralité, d'où l'intérêt de l'IRM qui est la technique la plus sensible pour la mise en évidence de ces lésions et qui est devenue un examen de pratique courante dans le carcinome lobulaire du sein.

Le traitement préconisé est la chirurgie (Patey) ± radiothérapie selon l'atteinte ganglionnaire.

Un traitement conservateur peut être proposé dans les stades précoces.

Une chimiothérapie et une hormonothérapie complètent le protocole

thérapeutique.

Son évolution est marquée par le risque de récurrence locorégionale après cinq ans ainsi que l'apparition de métastases à distance, principalement osseuses (dans $\frac{3}{4}$ des cas), digestif ou gynécologique.

Le pronostic du CLIS est bon, celui du CLI reste meilleur par rapport au CCI.

La survie est de 95 % à 20 ans pour le CLIS et de 80 % à 5 ans pour CLI.

C'est un type histologique qui a des caractéristiques spécifiques; il est multicentrique, bilatéral, survient souvent en périménopause.

ABSTRACT

Lobular carcinoma is a rare histological type of breast cancer, however, the place of breast cancer in women currently justifies the knowledge of the characteristics of this type of breast cancer.

We report a retrospective study of 9 cases of lobular breast cancer collected in gynecology – obstetrics II maternity CHU Hassan II FES, for a period of four years from 1 January 2009 to 31 December 2012.

In this study, we sought to identify the epidemiological, histological, clinical, paraclinical, therapeutic and prognosis of the disease.

Lobular carcinoma accounts for 2.8% to 6% of malignant breast lesions (in situ type represents 0.8 to 3.8% and is considered by most authors as a risk factor for invasive cancer rather than a cancerous state, infiltrating type represents 4% of all invasive breast carcinomas and 10% of the rate of breast cancer).

It can occur after mastopathies mainly benign fibrocystic disease.

The paraclinical diagnosis is based on the couple ultrasound mammography research multifoalité, multicentricity or bilaterality, where the value of MRI is the most sensitive technique for the detection of these lesions and became a review of current practice in lobular carcinoma of the breast.

The recommended treatment is surgery (Patey) \pm radiotherapy according to the lymph nodes.

Conservative treatment may be proposed in the early stages.

Chemotherapy and hormone supplement treatment protocol.

Its evolution is marked by the risk of locoregional recurrence after five years and the appearance of distant metastases, especially bone (in $\frac{3}{4}$ of cases), gastrointestinal or gynecological.

The prognosis is good LCIS, the CLI is better compared to the CCI.

Survival is 95% at 20 years for LCIS and 80% at 5 years for CLI.

It is a histological type has specific characteristics and is multicentric, bilateral, often occurs in perimenopause.

ملخص

يعد السرطان الفصيبي نادرا حيث يمثل 10% من مجموع سرطانات الثدي، لكن المكانة التي يحتلها سرطان الثدي ضمن السرطانات الأنثوية يفسر ضرورة معرفة خصائص هذا النوع.

نورد سلسلة استرجاعية من 9 حالات من السرطان الفصيبي للثدي بمصلحة أمراض

النساء CHU الحسن الثاني فاس لمدة أربع سنوات اعتبارا من يناير 2009 إلى

31 ديسمبر 2012

حاولنا، من خلال هذه الدراسة، استخلاص المظاهر البيئية، السريرية، العلاجية، والتطورية لهذا المرض.

نسبة السرطان الفصيبي بالمقارنة مع سرطانات الثدي كانت هي 2.06%، معدل السن كان 48,2 سنة وتراوح بين 30 و 70 سنة.

التشخيص اعتمد على الخصائص السريرية، و مؤشرات تصوير الثدي (التكنسات المجهرية) وعلى معطيات التشريح الدقيق.

الجراحة الجذرية من نوع "باطي معدل" مشتركة مع المعالجة الكيماوية/ أو المعالجة الهرمونية المكاملة، كان علاج الاختيار لغالبية المريضات لأنهن كُشفن في مرحلة متأخرة

ANNEXES

Annexe 1 : fiche d'exploitation :

I-Matériel d'étude:

Il s'agit d'un travail rétrospectif sur une période de 4 ans allant du 1^{er} Janvier 2009 à fin Décembre 2012, portant sur 9 observations de carcinome lobulaire du sein colligées à la maternité universitaire HASSAN II, service de gynécologie obstétrique II CHU fes.

II- Méthodes d'étude:

Nos 9 observations ont été résumées sous forme de tableaux dont l'observation type a été la suivante

1- Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Date d'entrée :

NE :

NO :

2- Motif de consultation :

- Tuméfaction
- Augmentation du volume du sein
- Douleur
- Modifications cutané
- Ecoulement mamelonaire

- Adenopathies axillaires
- Gros bras

3- ATCD :

3-1- Personnels : médicaux

- Antécédents de cardiopathie

De nephropathie

De tuberculose ou contagé tuberculeux

De diabète

- Antécédents de cancer du côlon ou du rectum.
- Antécédents de traitement médicamenteux :

Oestrogénique.

Autres

Chirurgicaux

Gynécologique

- Antécédents de Mastopathies bénignes

Si oui type.....

- La date de la puberté.....

- La date de la ménopause.....

- Cycle menstruel durée.....

- Antécédents d'anovulation

- Antécédent de pathologie ovarienne
- Antécédent de cancers du sein :

Homolatéral

Controlatéral

Cancer de l'ovaire.

Cancer de l'endomètre.

- Contraception hormonale
- Traitement hormono-substitutif

Obstetricaux

La date de la première grossesse

Allaitement au sein

duré :

Nutritionnel

Poids

IMC

obésité

Régime

alimentaire : _____

Niveau socio-économique

Irradiation

Si oui

motif

3-2/Familiaux :

Antécédent de cancer du sein dans la famille

Mère

sœur

autres

Autres :

5/Examen clinique

5-1/ Examen des seins

5-1-1/Inspection :

Asymetrie des deux seins :

Signes inflamatoires : type

Modification cutanees :

Retraction ou dépression du mamelon

Ombilication du mamelon

Ulceration cutane

Aspect de la peau d'orange

Ecchymose

Circulation veineuse collaterale

Lésions eczematiforme

Autres

5-1-2/Palpation :

Tumeur :

Siège

Taille

Limites

Consistance

Mobilité

Multifocalité

Multicentricité

Bilatéralité

Sensibilité

Mamelon :

Si oui caractères

Ecoulement

Unilatéral

bilatérales

Unipore

multipore

Séreux

serosanglant

latéssent

Ganglions :

Si oui

oui

non

siège

Consistance

Mobilité
Sensibilité
Nombre

5-2/Examen gynécologique :

Spéculum_____

Tv_____

5-3/Examen générales :

Pleuropulmonaire_____

Hépatique_____

Osseux_____

Neurologique_____

Autres_____

6/Classification TNM :

7/Classification PEV

8/Examens paraclinique

8-1/Examens radiologiques

8-1-1/ Mammographie :

Opacite	oui	non
	Si oui	Nombres
		Siège
		Taille par rapport a la taille clinique
		Contours
		Aspets
		Forme
		Prolongement

Microcalcification oui non

Type et groupement :

8-1-2/ Echographie mammaire

Image oui non

Si oui

Caractères

Contours

Taille

Cône d'ombre

Adenopathies oui non

Si oui

Type :

8-1-3/ Galactographie rétrograde

Oui

non

Si

oui

resultats _____

8-1-4TDM

oui

non

Si

oui

résultats _____

8-1-5 Echodoppler

oui

non

Si

oui

résultats _____

8-1-6 IRM du sein

oui

non

Si

oui

résultats _____

8-2/Cytologie mammaire :

oui

non

Résultats _____

8-3/Histologie :

Téchniques : examen éxtemporané
 Tuméréctomie
 Biopsie

Résultats : _____

8-4/Examens biologiques

Signes inflammatoires

Vs

CRP

Marqueurs tumoraux

CA 15-3

ACE

9/Bilan d'extension

Radio poumon :

Echographie

hépatique : _____

Scintigraphie

osseuse : _____

TDM cérébrale :

10/TRAITEMENT :

CHIRURGIE

Patey

Tuméréctomie

Quadrantéctomie

Pyramidectomie

Radiothérapie

oui

non

Chimiothérapie

hormonothérapie

11/surveillance

Survie

sans

métastase

Récidive

locale

Métastase

ANNEXE 2

Selon l'American college of radiology (ACR) (55) qui a admis une Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique. Correspondance avec le système Birads de l'American college of radiology (ACR). Anaes février 2002.

Le but de cette classification était de décrire l'imagerie du sein (mammographie, mais aussi échographie et IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect, et de déterminer l'apport des autres examens complémentaires après mammographie. Mais le principal objectif était une standardisation de la conduite à tenir devant chaque aspect mammographique.

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) ;
- Ganglion intramammaire .
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie . • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) .
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture .

- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) .
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques .
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome .
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie .
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse.

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses ;
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume.

- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées .
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique .
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers.
- Opacité spiculée à centre dense.
- Calcifications d'aspect carré ou rectangulaire de face, losangiques ou trapézoïdales de profil, à étudier sur des agrandissements.

ACR 6 : Résultat histologique connu – Malignité prouvée

Une action appropriée doit être entreprise.

Bibliographie

1- BRIGITTE MAUROIS , PIERRE KAMINA

Anatomie chirurgical du sein

Cancer du sein de Jean-Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean-Pierre Bellocq

2007 page de 2 a 10.

2- HAAGENSEN C.D., NATHAN LANE ,RAFFAELLE LATTES, CAROL BODIAN

Lobular neoplasia(so called lobular carcinoma in situ) of the brest

Cancer 1978 737 739 741 746 752

3- MATHELIN C. ,GAIRARD B.,BRETTES JP., RENAUD R .

Examen clinique du cancer du sein.

EMC gynécologie 1997 865-c-10 1,4,5,7 et 8.

4- AGWAL T. CUNNUNGHAM D. HADJIMINAS D.

Differences in presentation of lobular, ductal, mixed and special typa breast cancer.

5- H.MERSEIN E.YILDIRIM. K.GULBEN AND U. BERBERGLU.

In invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma

ESJO 2003 : 390-395.

6- CHAPRON C, LAURENT J.C., VILAIN M.O., GIARD S.

Le carcinome lobulaire in situ du sein

Rev. Fr. gynécol. Obstet. 1990 : 174-178

7- CONTESSO G., BERTIN F., MATHIEU M.C, TERRIER P.

Anatomie pathologique des cancer mammaires.

EMC . gynécologie 1991 : 4,8,9et 11.

8- DAVID J. HILLEREN, INGVAR T., ANDERSSON , KARIN LINDHOLM M., FOLKE S., LINNEL.

Invasive lobular carcinoma : mammographic findings in a 10 years experience

Radiology, 1991 : 152–154.

9– EDWARD A., SICKLES M.D.

The subtle and atypical mammographic features of invasivelobularcarcinoma

Radiology 1991 : 25

**10– HERY M., GRANON C., DELAHAYA D., delozier T., DEGISLAIN D., HORNER-
VALLET E.**

Facteurs de réidive précoce des cancer du sein sans envahissement
ganglionnaire axillaires.

Gynécologie, 1980 : 200–201

11– S.FERLICOT, A.VINCENT–SALOMON, J.MEDIONO.

Wide metastasic spreading in infiltration lobular carcinoma of the breast.

European journal of cancer 40(2004): 339–341.

12– MAUBLANC M.A., BRIFFOD M.

Cytodiagnostic en pathologie mammaire

EMC , gynécologie , 1989 : 4–5

13– MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P, RENAUD R.

Examen clinique du cancer dus sein

EMC, gynecologie 1997 : 1,4,5,7et 8.

14– MELVIN J., SILVERSTEIN BERNARD S.L, JAMES R ET AL.

Infiltrating lobular carcinoma.

Cancer 1994 : 1673,1675,1676 .

15– RAUDRANT D., GOLFIER F., UNGER P.

Le traitement des carcinomes in situ du sein.

Rev. Fr. Gynécol. Obstet., 1990 : 92,94,95.

- 16–RAUDRANT D., ROCHET Y., FRAPPART L., COKINOS D., MAGNIN G., BREMOND A.**
Lésions frontières du sein : Etude anatomopathologique, clinique et thérapeutique.
REV fr .gynécol., 1995 : 38–43, 45
- 17– Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH.**
Lobular Carcinoma in situ of the breast : detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years.
Am J Surg Pathol 1978 ; 2 : 225–251.
- 18– SCHRAUB S., ALAUZET E., SCHAFFER P., ROBILLARD J., MENEGOS F.**
Épidémiologie descriptive des cancers gynécologiques et mammaires .
REV.FR Gynécol. Obstét., 1992 : 577–583.
- 19– ROBERT V.P., HUTTER M.D.**
The management of patients with lobular carcinoma in situ of the breast.
Cancer, 1984,53: 798–801.
- 20– SALVAT J, KNOPE J.F, VINCENT–GENOD A, FELLAHI L.**
Le carcinoma in situ du sein : 10 cas.
J.Gynécol.obstet. biol. Reprond.1988 ;1056–1057.
- 21– PAGE DL, SCHUYLER PA, DURONT WD et al.**
Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk : a retrospective cohort study.
The lancet 2003, 361, 125–9.
- 22– HWANG ES, NYANTE SJ, CHEN YY et AL.**
Clonality of lobular carcinoma in situ and synchronous invasive lobular carcinoma. Cancer, 2004 ; 100 : 2562–72

- 23– World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.**
Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective.
Washington, DC : American Institute for Cancer Research,
1997.
- 24– KEY TJ, VeERKASOLO PK, BANKS E.**
Epidemiology of breast cancer. Lancet
Oncol 2001 ; 2 : 133–40.
- 25– Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer.
Lancet 1997 ; 350 : 1047–59.
- 26– Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.**
Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.
Lancet 1996 ; 347 : 1713–27.
- 27– Writing group for the Women’s Health Initiative investigators.**
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.
Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial.
JAMA 2002 ; 288 : 321–33.

28– LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL, et al.

The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group.

J Clin Epidemiol 1989 ; 42 : 963–73.

29– HINKULA M, PUKKALA E, KYIRONEN P, KAUPPILA A.

Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. Cancer Causes.

Control 2001 ; 12 : 491–500.

30– Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.

Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease.

Lancet 2002 ; 360 : 187–95.

31– KEY TJ, PIKE MC.

The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.

Eur J Cancer Clin Oncol. 1988 ; 24 : 29–43.

32– PETRAKIS NL, WRENSCH MR, ERNSTER VL, et al.

Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels : implications for breast cancer risk.

Int J Cancer 1987 ; 40 : 587–91.

33– WOLPERT N, WARBER E, SEMINSKY MF, et al.

Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada.

Clin Breast Cancer 2000 ; 1 : 57–63.

34– J.LE SEIN,2003 t.13 n:2, p: 65–67.

Masson, Paris, 2003

35– LI.I.CHRISTOPHER, et al.

Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle aged women.

Cancer ,2000,88,11,2570–7

36– S.CHANDERSKHARAM, C.FASANYA and F.A.MACNEIL.

Invasive lobular carcinoma of the breast do we need to think of klinefelter's syndrome?

The breast(2001) :176–178.

37– DELEVAL J.P., PACETTI G., BIERI S., KURT A.M., PILIOPOULOS A., BORST F.

Cancer du sein chez l'homme, revue g n voise sur 24 ans.

Medecine et hygi ne, 1993 :1771.

38– PETIT JY., RIETIJENS M.

Deformaties after conservative breast cancer treatment. In : noone RE, ed.

Plastic and reconstrutive surgery of the breast.

Philadelphia : BC Decker, 1991: 455–466.

39– ROUESSE J., BERLIE J., HACENE K., BRUNET M., SPYRATOS F.

Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein.

Rev. Prat .paris 1990,40(3) : 885–887

40– Tumeurs du sein.

Docteur A. CHEVALLIER 2000

Art : polycopie d'anatomie pathologie

41– MOISE NAMER, MICHEL HERY, DANIEL SERIN.

Cancer du sein: Compte–rendu du cours Supérieur francophone de cancérologie –

2006 - 32-85.

43- MAUBLANC M.A., BRIFFOD M.

Cytodiagnostic en pathologie mammaire.

EMC.gynécologie.1989 : 4-5.

44- SIMMONS RM, OSBORNE MP.

The evaluation of high-risk and pre-invasive breast lesions and the decisions process for follow-up and surgical intervention.

Surg. Oncol. 1999 ; 8 : 55-65.

45- LESUR DRS.A., CARLUS J.M.

Cancer du sein : prédiction-prévention-pronostic.

La lettre du gynécologue, 1992, supplément sénologique, n :173 :12-13

46- BREMOND A.

Les circonstances de découverte des lésions frontières du sein

J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1990 102-103

47- STANDARDS ORDRES RECOMMANDATION.

Cancer du sein infiltrants non métastatiques 2001.

48- TOUBOUL E., LEFRANC J.P., SCHILINGER M., BLONDON J., LAUGIER A.

Cancer du sein non metastasé : orientation thérapeutiques actuelles.

EMC, thérapeutique, 1994, 25-725-A-10 / 1 :3 ET 6.

49- LEVY L., MICHELIN J., LACAN A., DANA A., MEYER D.

Analyse critique de l'apport actuel de la numérisation indirect dans l'étude des microcalcifications mammaires.

Gynécologie 1993 : 25-26.

- 50- YEATMAN TJ., CANTOR AB., SMITH TJ., SMITH SK., REINTGEN DS., MILLER MS et al.
Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma : implications for management.
Am. Surg. 1995; 222: 549-561.
- 51- BUTLER RS., VENTA LA., WILEY EL, ELLIS RL, DEMPSEY PJ., RUBIN E.
Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma.
AJR 1999 ; 172 :325-330
- 52- MICHELE L., LILIANE O., DERNARD A., MARTINE M., MICHEL L., PHILIPPE V., SYLVIA N.
Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas
Radiology 1992 :705-708
- 55- ANAES / Service des recommandations et références professionnelles :
Février 2002.
- 56- DIRK O., WATERMANN, CIEMENS TEMPFER, LUKAS A., HEFLERA, CELINE PARAT AND ELIMAR STEKEER.
Ultrasound morphology of invasive lobular breast cancer is different compared with other types of breast cancer.
Ultrasound in med and Biol . vol: 31, n:2 : 167-174,2005
- 57- ESCOLANO E., FINCK B., ALLOUCH J.M., BERNARD P., RACINET C.
Interet de l'échographie Doppler couleur dans l'exploration des tumeurs du sein
J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 :875.
- 58- J.le sein,2003
T.13 :150-154.
Masson .PARIS. 2003.

59- J.le sein,2003

T.13 :161-168.

Masson .PARIS. 2003.

60- COLIN C.

Le diagnostique combiné non sanglant.

J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1980 : 104

61- DEMANGE L., NZENGU B., RIGAUD C.

Tumoréctomie limitée associée a la curithérapie per-opératoire pour le traitement conservateur du cancer du sein.

J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1992 : 479-482.

62- MARTY M., MIGNOT L., CALVO F, EXTRA J.M, ESPIE M., BOURSTYN E., MAYLIN C., CLOT P., GORINS A.

Traitement du cancer du sein. Elements du choix thérapeutique.

Traitement des formes habituelles.

EMC.Gynécologie 2000 : 2-4

63- V.DORIOT. C., NNOS.J.S., AUCOUTRUER.

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein.

Cancer/radiothérapie 8 (2004) : 21-28.

64- UFOUR PH., LAURENT J.C., DEPADT G., DEMAILLE A.

Cancer du sein : peut-on se limiter aux étages 1 et 2 de berg lors du curage axillaire ?

J.Gynécol.Obstet.Biol.Reprod.1991 / 175-176.

65 HUOVINEN R.,SKINEN-KALLIO S.,NAGREN K.,LEHIKONEN P.,RUOTSALAINEN U.,TERAS M.

Carbon-11-methionine and PET in evaluation of treatment response of breast cancer.

Br. J. Cancer 1993. : 790–791.

- 66– INGLE JN., JHONSON PA., SUMAN VJ., GERSTNER JB., MAILLARD JA., CAMORIANO. ET AL.

A randomized phase III trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for woman with metastatic breast carcinoma.

- 67– HARRY.D.,BEAR et al.

Despite limited data, coexistent lobular carcinoma in situ should not be a contraindication to breast conservation for woman with invasive breast carcinoma.

Cancer 2000,88,5 : 978–981.

- 68– L.MARIAC,, M.P. BLANC VINCENT.

Standard, options, recommandations : hormonothérapie dans les cancer du sein non métastatique. Année 2000 : 9–12.

- 69– ESPIE M.

Progestatifs et sein .2002.

- 70– PICCART M.J., DEVLEESCHOUWER N., LECLERQ G.

Les facteurs de croissance locaux du cancer mammaires : revue général et interey potentiel pour le clinicien.

Bull. cancer. 1991,78 :218–222.

- 71– J.le sein, 2002.

t.12, n :1–2, 112–129. Masson .paris, 2002.

- 72– JOCEPH C., POEN LUU, TRAN GUYJUILLARD, MICHEL SELCH, GUILIANO A., SILVERSTEIN M. et al .

Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast.

Cancer, 1992,69(11): 2789,2790,2793,2794.

73- MAYLIN C., HENNEQUIN C., SIRE C.

Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.

EMC .Gynécologie 1991 : 2-4

74- SUSAN G.O., ROSALIND H.T., ELIZABETH A., PATTERSON BARBARA L.F.

Breast cancer recurrence after lymphectomy and irradiation : role of mammography in detection.

Radiology, 1992, 183(1): 201,203

**75- DRAI E, MOSSERI V., HAMELIN J.P., SALMON R.J., KARAI TIANOS I.,BATAINI P.,
MATHIEU G., RT AL.**

Chirurgie conservatrice après radiothérapies a doses pré-opératoires dans le traitement des cancers du sein.

Press méd 1991 : 2146

76- ROTTEN D.

Lymphoedème du bras et cancer du sein .

Gynécol.itern, 1995,4(9) : 200.

**77- DARCHA C., ORLIGUET T.H., LE BOUDEC G., BUONO J.P., BEAUFERE A.M.,
DECHELOTTE P.**

Métastases digestives des carcinomes mammaires. A propos de deux observations.

ANN. Pathol. 1993,13(4) :251-252.

78- DESROCHES A. CHR D'ORLEANS.

Cancer du sein : actualité biologique et applications cliniques.

La lettre du gynécologue.1992 : n : 173. 8.

79- Gynecol. Obstet. Fertil.2001 ,29 :185-191.

2001 éditions scientifiques et médicales elsevier SAS.

80– VILLET R., HARLE, PICHON M.F., PONS–INDJIDJIAN D., SURUGUE P., SCALLI P.

Corrélation entre les taux internationaux des récepteurs à l'oestradiol et à la progestérone et les autres facteurs pronostiques des cancers du sein.

Gynécologie, 1985,36(3) : 230–232.

81– DAMIAN DISCOSTANZO, PAUL PETER, ROSEN ILANA, GAREEN M.PH., SANDRA FRANKLIN B.A., et al.

Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of classical and variant tumors.

Am. J. Surg. Pathol. 1990,14(1) : 12,16,18,20et 21.

82– JAQUILLAT C. WEIL M. ROBELC. AUCLERC G. DEMAUBLANC M.A. HOUSSET M. BAILLET F.

Régression tumorale comme facteur pronostique dans les cancers du sein .

Bull. cancer, 1991,78 :440.

83– BOUDOURIS O., EL ELLE A., TAVIERE V., MOURIESSE H., CONTESSO G.. PETIT J.Y.

Diagnostic des récidives locales après traitement conservateur du cancer du sein

Etude comparée d'une série de 50 cas.

Bull. cancer, 1991,78 : 627–631

84– GYDALOLK OTTESEN, HANS PEDER, GRAVERSEN MOGENS, Blichert–TOFT KRINZEDRLER, JOHAN A ANDERSEN,

Lobular carcinoma in situ of the female breast.

Am. J. Surg. Pathol. 1993,17(1): 14,17,19et 20.

85– LEMSEFFER A., BODY G., CHAUVET B., FIGNON A., FETISSOF F., CALAIS G., BOUGNOUX R.A. et al.

Valeur pronostique de la récurrence locale après traitement conservateur des cancers du sein.

J.Gynécol.Obstet.biol.reprod. 1991, 20 : 1039–1040.

86– CLAUD KAMBY, BIRGITTE BRUUN,, RASMUSSEN BENT KRISTENSEN.

Prognostic indicators of metastatic bone disease in human breast cancer

Cancer, 1991, 68

87– LATIFA GHANDUR–MNAYMNEH, LAWRENCE E., BRODER WALID A.

Lobular carcinoma of the breast metastatic bone with unusual clinical, radiologic and pathologic, features mimicking osteopikilosis.

Cancer, 1984,53:1801–1802.

88– MORTEN L., FLEMMING B.S.

Prognostic, quantitative histopatologic, variables in lobular carcinoma of the breast.

Cancer, 1993,72(9)

89– AUBRY C., MARTIN E., FOURNIER B., GUILLEMIN F., LONGIS M.J., MONNEAU J.P., DESCHAMP J.P.

Le dépistage cancer du sein reste insuffisant. Etude de la surveillance mammaire des femmes de plus de 50 ans en Lorraine–champagne.

J.Gynécol. Obstet. Biol.Reprod. 1991, 20 :777–780

90– DAVID L PAGE, PEGGY A SCHUYSTER, WILIAMM D DUPONT, ROY A JENSEN.

Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predivtor of breast cancer risk: a retrospective cohort study.

The lancet, vol 361, January 11, 2003.

91– A.FRANCIS., D.W.ENGLAND., D.C. ROWLANDS., M.WALDY., C.WALKER and s.a.bradly.

The diagnostic of invasive lobular breast carcinoma. Does MRI have a role?.

The breast 2001.10:38–40.

92– H.MERSEIN.E.,YILDIRIM.K.GULBEN and U.BERBERGLU.

In onvasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?

ESJO 2003, 29: 390–395.

93– C.CHAPELLIER., C.BALLU–MAESTRO., A.BLEUSE., F.FTTOSE., J.N.BRUNETON.

Ultrasonography of invasive lobular carcinoma of the breast.

Journal of clinical imaging 20, 2000 :333–336.

94– TARDIVON A., DROMAIN C.

IRM du sein : techniques, sémiologie et indications. Feuilletts de Radiologie

2000;3:186–93.

95– BALU MAESTRO C.

Imagerie par résonance magnétique du sein. J Radiol 2001;82:17–26.

96– BUCHANAN CL, MORRIS EA, DORN PL et al.

Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer.

Annals of Surgical Oncology 12:1045–53.

97– BRENNER RJ.

Asymmetric densities of the breast: Strategies for imaging evaluation. Seminar Roentgenol.

2001;36:201–16.

98– ANAES.

Recommandations pour la pratique clinique. Synthèse des recommandations cancer du sein, novembre 1998 ;

ANAES, 159, rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13.

99– Boetes C, Veltman J, Van Die L et al.

MRI and lobular carcinoma. *Breast Can Res Treat* 2004;86:31–7.

100– Yeh ED, Slonety PJ, Edminstr WB et al.

Invasive lobular carcinoma. Spectrum of enhancement and morphology.

MRI. *Breast J* 2003;9:13–8.

101– R.M. Mann , J. Veltman , J.O. Barentsz , T. Wobbes, J.G. Blickman , C. Boetes

The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast.

Department of Radiology, University Medical Center Nijmegen.

The Netherlands 28 April 2007

102– Mary F. Dillon, M.B., M.R.C.S., Arnold D.K. Hill, M.Ch., F.R.C.S.,

Fergal J. Fleming, M.D., A.F.R.C.S.I., Ann O’Doherty, M.B., F.R.C.R., Cecily M. Quinn, M.D., F.R.C.P., Enda W. McDermott, M.Ch., F.R.C.S., Niall O’Higgins, Mch., F.R.C.S.

Identifying patients at risk of compromised margins following breast conservation for lobular carcinoma. Department of Surgery, St Vincent’s University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland. Manuscript received December 10, 2004; revised manuscript March 25, 2005. *The American Journal of Surgery* 191 (2006) 201–205.

103– L.G. Fulford, J.S. Reis-Filho, S.R. Lakhani.

MINI-SYMPOSIUM: BREAST PATHOLOGY

Lobular in situ neoplasia.

Current Diagnostic Pathology (2004) 10, 183–192

- 104– **Thao N. Vo, M.D, Funda Meric–Bernstam, M.D, Min Yi, M.D., M.S., Thomas A. Buchholz, M.D., Frederick C. Ames, M.D., Henry M. Kuerer, M.D., Isabelle Bedrosian, M.D., Kelly K. Hunt, M.D.**
- Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma
- Department of Surgical Oncology, Unit 444, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard,
Houston, TX 77030, USA
- Presented at the 7th Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons, Baltimore, Maryland, April 5–9, 2006
- 105– **JOAN E. ETZELL, MD, SANDY DEVRIES, K. CHEW, C. FLORENDO, A. MOLINARO, B.M. LJUNG, MD, AND FREDERIC M. WALDMAN, MD, PHD**
- Loss of Chromosome 16q in Lobular Carcinoma In Situ.**
- HUMAN PATHOLOGY Volume 32, No. 3 (March 2001)
- 106– **Emad A. Rakhaa, Maysa E. El–Sayeda, Desmond G. Powea, Andrew R. Greena, Hany Habashya, Matthew J. Graingeb, John F.R. Robertsonc, Roger Blameyc, Julia Geed, Robert I. Nicholsond, Andrew H.S. Leea, Ian O. Ellisa,.**
- Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes.
- Department of Histopathology, School of Molecular Medical Sciences, Nottingham University Hospitals NHS Trust,
University of Nottingham, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK
- EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 44 (2 0 0 8) 7 3 –8 3.
- 107– **M.–C. Mathieu, R. Rouzier, A. Llombart–Cussac, L. Sideris, S.Koscielny, J.P. Travagli, G. Contesso, S. Delalogue, M. Spielmann.**

The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile.

Department of Pathology, Institut Gustave–Roussy, Rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France

Received 28 April 2003; received in revised form 8 July 2003; accepted 19 August 2003.

European Journal of Cancer 40 (2004) 342–351

108– Jane Wang , Laurie L. Fajardo , Laila Dahmouhc, Michael W. Vannier .

Lobular carcinoma in situ presenting as architectural distortion on mammograms: a case report and review of the literature.

Department of Medical Imaging, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine,

European Journal of Radiology Extra 50 (2004) 63–66.

109– C. Chapellier, C. Balu–Maestro, A. Bleuse, F. Ettore, J.N. Bruneton

Ultrasonography of invasive lobular carcinoma of the breast.

Sonographic patterns and diagnostic value.

Report of 102 cases.

Department of Radiology, Centre Antoine–Lacassagne, 33 avenue de Valombrose, F–06189 Nice Cedex 2, France.

Journal of Clinical Imaging 24 (2000) 333–336.

110– Framarino dei Malatestata M, Fiorelli C, Bandiera AF, Venziano M, Galati GM, Profiri L.

Infiltrating lobular carcinoma of the breast

(ILC): diagnostic and therapeutic aspects.

Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1995;16:36± 9.

111– Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD.

Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection.

Invest Radiol 1993;28:202±7.

112– Elizabeth B. Claus, Meredith Stowe, Darryl Carter² and Theodore Holford.

The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry.

Department of Epidemiology and Public Health, USA and ²Department of Pathology, Yale University School of Medicine, P.O. Box 3333, New Haven, CT 06510, USA

2003 Published by Elsevier Ltd.

113– Boetes C, Veltman J, van Die L, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO.

The role of MRI in invasive lobular carcinoma.

Breast Cancer Res Treat 2004;86(1):31 – 7.

114– Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ.

Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer.

Eur J Surg Oncol 2003;29(1):32–7.

115– Evans N, Lyons K.

The use of ultrasound in the diagnosis of invasive lobular carcinoma of the breast less than 10 mm in size.

Clin Radiol 2000;55(4):261– 3.

116– Jeroen Veltmana, C. Boetes, L. van Die, P. Bul, J.G. Blickman, J.O. Barentsz.

Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma.

Journal of Clinical Imaging 30 (2006) 94–98.

117– M. Hussien, T. F Lioe, J Finnegan and R. A. J. Spence.

Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast

Breast Surgery Unit, Belfast City Hospital, Lisburn Road, Belfast T97AB, UK.

The Breast (2003) 12, 23–35.

2003 Elsevier Science Ltd.

118– MARIE D. J. HARAKE, ANTHONY J. MAXWELL, SATHI A. SUKUMAR.

Primary and Metastatic Lobular Carcinoma of the Breast

Bolton Breast Unit, Royal Bolton Hospital, Bolton, and {Department of Radiology, South Manchester University Hospital, Manchester, U. K.

Clinical Radiology (2001) 56: 621–630

119– DIXON–A.M, Anne–Marie Dixon

Echographie du sein: Indications, techniques et résultats

Edition 2009.

120– Moïse Namer, Daniel Serin, Marc Spielmann

Cancer du sein.: Compte–rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, édition 2007.

121– Nicolas Daly–Schweitzer

Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.

122– [http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre le cancer du sein](http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre_le_cancer_du_sein) .

123– www.depistagesein.ca/sante-anatomie.html

124– http://www.esthetique.qc.ca/services_fr/seins/augmentation/anatomie.

125– Dr agnes leroux

www.cancerdusein.fr

126– J.–F. Delaloye H.–A. Lehr

Revue Médicale Suisse : Faut–il opérer toutes les lésions prémalignes du sein ?

Numéro : 3084

Sujet: Gynécologie 2004

<http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=31718>

127– Frédéric Bibeau, Cécile Borrelly, Marie–Christine Chateau, Bernard Saingra, Claire Lemanski, Bruno Masson, Philippe Rouanet, Marian Gutowski

Données récentes sur les néoplasies lobulaires du sein : le point de vue du pathologiste

Service d'anatomie pathologique, Service de radiothérapie, Service de radiologie, Service de chirurgie, CRLC Val d'Aurelle, 208, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier Cedex.

Bulletin du Cancer. Volume 92, Numéro 5, 453–8, Mai 2005.

128– Jacques Saglier, Philippe Beuzeboc, Arlette Pommeyrol, Alain Toledano .

Cancer du sein: Questions et réponses au quotidien. 2009

129– Jean–Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean–Pierre Bellocq

Cancer du sein – Page 131 2007 – 356 page.

130– Laurent Lévy

Mammographie et échographie mammaire. 2006 .

131– www.oncolor.org ESMO 2002

132– Fitzgibbons PL et al.

Arch Pathol Lab Med. 2000;124:966–78.

133 – Valomon A et al.

Histopathology. 2003;42:337–47.

134– Penault–Llorca F et al.

Ann Pathol. 2002;22:150–7.

135– Wolff AC et al.

Recommandations ASCO. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(1):18–43.

136– Penault–Llorca F. et coll,

Ann pathol. 2002;22:150–157.

137– Jones AL et. al.

Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute Recommendations for monitoring. British Journal of Cancer (2009) 100 : 684 – 692

138– .Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ.

Role of sonography in diagnosis and staging invasive lobular carcinoma. J Clin Ultrasound 2004;32:323–32.

139–harby AM ;hughes TA in situ and invasive lobular neoplasia of the breast.

Histopathology 2008,52,58–66

140–droufakouS, Deshmane v, harby A, multiple ways of silencing E-cadherin gene expression of lobular carcinoma of the breast 2001;92

141–Guilford p, Hopkins j, harraway jmclesd m, et al . E cadherin mutation in familial cancer 2001.

142– C. Tunon de Lara a, G. Goudy a, G. MacGrogan b, M. Durand c, J.-M. Dilhuydy c, A. Avril a, E. Stoeckle a, J.-E. Bussièrès d, M. Debled e, I. de Mascarel b, L. Mauriac e.

Male breast cancer: A review of 52 cases collected at the Institut Bergonié (Bordeaux, France) from 1980 to 2004. Service de chirurgie, institut Bergonié, centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC), 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France pages 386–394 (avril 2008).

143– Lobular intra epithelial neoplasia : ATYPICAL LOBULAR

HYPERPLASIA. ansquer, p. santulli, c.colas, m.jamali c. tournigand

29 janvier 2010 service de gynécologie obstétrique hôpital saint antoine paris.

144– Biglia n, mariani l, mininanni p, maggio g,

Increased incidence of lobular breast cancer in woman treated with hormone replacement therapy: implication for diagnosis, surgical and medical treatment. 2007;14:549–567.

145– reeves GK, beral v, green j, gathani t, Hormonal therapy for menopause and breast cancer risk by histological type a cohort study. Lancet oncol 2006

146– Claus EB, stowe m, carter d. Breast carcinoma in situ. Risk factors and screening patterns. Natl cancer inst 2001.

147– Gill JK; patel av, Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ Cancer cause control 2006; 17: 1155–62.

148– FISHER ER, land SR, mamounas e, wolmark n,

pathologic finding from the national surgical adjuvant breast and bowel project: TWELVE-YEARS observation concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 2004; 100:238–244.

149– CLAUS eb, stowe M, carter d,

the risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ . breast registry 2003.

150– FOOT F, STEWART F,

lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary carcinoma 1941,17: 491–96.

151– HAAGENSEN

cd, lane n, lattes r, lobular neoplasia of the breast . cancer 1978; 42: 737–69.

152– Page DL, kidd TE, simpson JF,

Lobular neoplasia of the breast : higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. 1991; 22: 1232–9.

153– Fisher ER, Costantino J, Fisher B.

Five years observations concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 1996. 78 : 1403–16.

154– Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W,

Tumors of the breast and female genital organ. WORLD HEALTH ORGANISATION CLASSIFICATION OF TUMORS. IARC press Lyon 2003: 60–64.

155– N Fabre Demard, P Boulet, X Prat, L Charra, A Lesni

Apport de l'IRM dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers lobulaires infiltrants J Radiol 2005;86:1027–34

Éditions Françaises de Radiologie, Paris, 2005

156– S.H. Heywang–Köbrunner [1], A. Heinig [1], R.P. Spielmann [1], H. Kölbl,

D. Lampe. Microbiopsies du sein guidées en IRM MR–guided needle biopsies of the breast Vol 11, N° 3 – septembre 2001 pp. 219–222.

157– Simmons RM, Osborne MP.

The evaluation of high–risk and pre–invasive breast lesions and the decisions process for follow–up and surgical intervention. Surg Oncol

158– Osborne MP, Hoda SA.

Current management of lobular carcinoma in situ of the breast. Oncology 1994;8: 45–49.

159– Swain SM, Lippman ME.

Intraepithelial carcinoma of the breast lobular carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ. In : Lippman ME, Lichter AS, Dangorth DN Jr eds. Diagnosis and management of breast cancer. Philadelphia : WB Saunders, 1988 : 296–325

160– Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI.

The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22–25, 1999. *Bull Cancer* 2000 ; 87 : 499–506.

161– Cutuli B, Jaeck D, Renaud R, Rodier JF.

Lobular carcinoma in situ of the breast: results of a radiosurgical conservative treatment. *Oncol Rep* 1998;5: 1531–1533

162 –A. MORENO–ELOLA (1), JM. ROMÁN (1), A. AGUILAR (1), JM.

SAN ROMÁN (2), E. DIAZ RUBIO (3), P. DE LA FUENTE (4), M. ESCUDERO (1)
Invasive lobular breast carcinoma : impact of tumor stage on prognosis J. Le sein, 1999, t. 9, n° 3, pp. 177–182

163– Christine Galant a,*, M. Berlière b, Isabelle Leconte c, E. Marbaix a

Nouveauté dans les facteurs histopronostic du cancer du sein

© 2010 Elsevier Masson SAS

164– Bear HD, Anderson S, Brown A, et al.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B–27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B–27. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21 (22) : 4165–74.

165–Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al.

Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, Paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2–positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676–85.

166– Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al.

A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 (11) : 1081–92.

167–Debled M, MacGrogan G, Brouste V, Mathoulin–Pélissier S, Durand M, Mauriac L.

Risk factor analysis of early metastatic relapse for post–menopausal patients treated with tamoxifen. San Antonio, 2005, abs 3024.

168–Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al.

Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole : A randomized double–blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001 ; 12 (11) : 1527–1532.

169–Ellis MJ, Coop A, Sing B, et al.

Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB–1– and/or ErbB–2–positive, estrogen receptor–positive primary breast cancer : evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001 ; 19 (18) : 3808–16.

170–Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights :

Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3357–3365.

171–Institut National du Cancer, Agence Française de Sécurité Sanitaire

Des Produits de Santé. Protocole temporaire de traitement. Trastuzumab (Herceptin®) en situation adjuvante. Octobre 2005.

172. P.L. GIACALONE, F. LAFFARGUE.

CANCER DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE. LES DIFFICULTÉS DE LA PRISE EN CHARGE. *J. Le Sein*, 2004, t. 14, n° 2, pp.153–157 190

173. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez–Angulo AM.

Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health* 2009;5:243—9.

174. Recommandations de l'Institut National du Cancer, Inca,

Juillet 2012. ecancer.fr

175– M. ESPIÉ¹, A. DE ROQUANCOURT² , B. TOURNANT¹, F. PERRET¹

MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN 1. *Centre des Maladies du Sein, Hôpital St Louis, Paris* 2. *Service d'Anatomo–pathologie Pr Janin, Hôpital St Louis, Paris* 2003

175–Marpeau a, P.–Y. Ancel b, M. Antoine.

Cancers du sein bilatéraux synchrones : facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 35–44.

176–DE LA ROCHEFORDIERE A, ASSELAIN B, SCHOLL S.

Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 1994; 30:35–41.

177–Polednak AP.

Bilateral synchronous breast cancer: a population–based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003; 133:383–9.

178–Tardivon *, A. Athanasiou, L. Ollivier, S. Neuenschwander.

Mise au point sur la place de l'IRM dans le bilan initial du cancer du sein localisé. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 457–463.

179– Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D.

Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 : 671–9.

180– Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al.

Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16 : 367–74.

181– Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al.

Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 : 1317–25

182– GROHEUX D, MORETTI JL, BAILLET G et al.

Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 ; 71 : 695–704.

183– FUSTER D, DUCH J, PAREDES P et al.

Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 4746–51.

183– BOURGUET P, HITZEL A, HOUVENAEGHEL G et al.

Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations : the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus. *Bull Cancer*, 2006 ; 93 : 385–90.

184–. ISASI CR, MOADEL RM, BLAUFox MD. A

meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 2005 ; 90 : 105–12.

185–. ROUSSEAU C, DEVILLERS A, SAGAN C et al.

Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J Clin Oncol, 2006 ; 24 : 5 366–72.

186– BERRIOLO–RIEDINGERA, TOUZERY C, RIEDINGER JM et al.

[18F]FDG–PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007; 34: 1915–24.

187– . MCDERMOTT GM, WELCH A, STAFF RT et al.

Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDGPET. Breast Cancer Res Treat, 2007 ; 102 : 75–84.

188– SCHWARZ–DOSE J, UNTCH M, TILING R et al.

Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] Fluorodeoxyglucose. J Clin Oncol, 2009 ; 27 :535–41.

189. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141–4149.

190– Cristofanilli M, et al.

Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer 2004; 4:415—9.

192– Specht J, Gralow JR.

Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 222—8.193

193–Lerebours.

Traitements néoadjuvants du cancer du sein : marqueurs géno- et phénotypiques de la réponse thérapeutique et du pronostic. *PathologieBiologie* 54 (2006) 209–214.

194–Alix–Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K.

Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. *Clin Cancer Res* 2008;14:5013—21.

195–Fisher B, et al.

Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168:337—56.

196–Bonadonna G, et al.

Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405—10.244. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352:930—42.

197–Bria E, et al.

Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106:2337 44.

198–De Laurentiis M, et al.

Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:44—53.

199–Fisher B, et al.

Two months of doxorubicin–cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive–node breast cancer patients with tamoxifennonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483–96.

200. Fisher B, et al.

Tamoxifen and chemotherapy for axillary nodenegative, estrogen receptor–negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B–23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931–42.192

201. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG).

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15–year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.

202. Martin M, et al.

Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14:833–42.

203. Fumoleau P, et al.

Randomized trial comparing six versus three cycles ofepirubicin–based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node–positive breast cancer patients: 10–year follow–up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:298–305.

204. S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber F. Cardoso.

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011.

205. Sinclair S, Swain SM.

Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116(11 Suppl.): 2821–8.