



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N°128

Le carcinome lobulaire du sein : le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif à Marrakech

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 /07/2016

PAR

M^{lle}. Laila BOURGANE

Née Le 16 Avril 1990 à Tétouan

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer du sein – Carcinome lobulaire infiltrant – Anatomie pathologie – Traitement.

JURY

M.	H. ASMOUKI	PRESIDENT
	Professeur de Gynécologie-obstétrique	
M ^{me} .	M. KHOUCHANI	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé d'Oncologie et Radiothérapie	
M ^{me} .	A. BASSIR	JUGES
	Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique A	
M.	K. HAROU	
	Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique B	
M.	Y. BENCHAMKHA	
	Professeur agrégé de Chirurgie Réparatrice et Plastique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ

الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ

أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي

بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

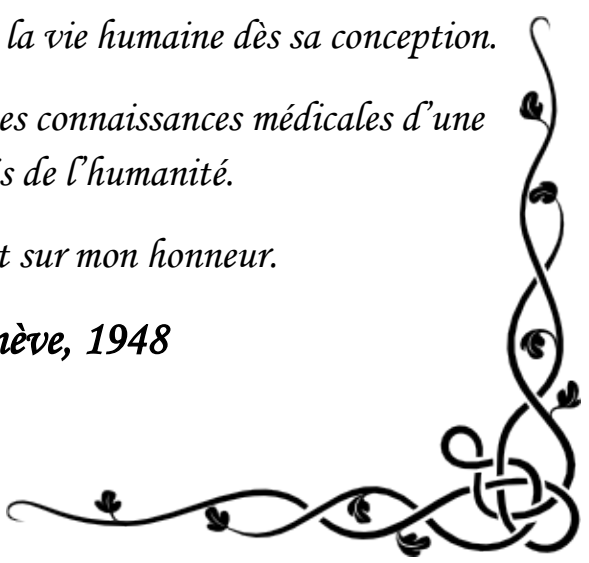
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr BadieAzzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr.EL FEZZAZI Redouane
Secrétaire Générale : MrAzzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phthisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, Le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse.....✍



*Au bon Dieu Tout puissant
Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde.*

A mes très chers parents Bourgane Mohamed et Bjiouat Amina

A qui je dois tout, vous avez tout donné pour ma réussite, votre attention, votre affection et votre amour sans faille. C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés. Cependant aucune expression orale ou écrite ne saurait déterminer le niveau de reconnaissance pour la bonne éducation de votre part qui est le meilleur héritage à préparer pour sa descendance. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu le tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur et à moi la volonté de reconnaissance. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. Veuillez trouver, chers parents dans ce travail le fruit de votre dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour. Je vous serai éternellement reconnaissant, je vous aime très très fort...

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR jumelle Loubna

Tu es la moitié de mon autre moi, la personne la plus importante dans ma vie. Tu fais partie intégrante de mes chagrins, de mes douleurs, mes aussi de mes joies. Aucun mot ne peut décrire l'amour que l'on éprouve l'une pour l'autre. Sans Toi je ne suis rien, même loin l'une de l'autre, on sait toujours quand l'autre ne va pas, tu es la moitié de moi. Nous sommes toujours là l'une pour l'autre. Je dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.

Puissions nous rester unis dans la tendresse et

fidèles à l'éducation que nous avons reçue.

J'implore Allah qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR Ikram

Ton amour, et ton soutien moral m'ont toujours été d'un grand secours. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, te protège et te garde.

A ma grande mère Aïcha Itguí

Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse, présente pour toi le respect que j'ai pour toi, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant te procurer santé, raison et prospérité.

A ma chère tante maternelle Aïcha Bjiouat

Femme exemplaire, courageuse, humble, attentive. Les mots me manquent pour vous qualifier à hauteur de réalité. Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma réussite, pour vos prières, vos encouragements et surtout votre amour.

*Aux familles Bourgane, Bjiouat
et à tous mes oncles, mes tantes, cousins et cousines*

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que j'ai à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais de vous honorer. Avec ma gratitude et mon profond respect je vous dédie ce travail. Puisse Dieu vous comble de bonheur et de réussite.

A la mémoire de mes grands-parents : Mr Mokhtar Bjiouat, Mr ELArbi Bourgane , Mme khadija ELidrissi

Trouvez en ce travail l'expression de mon profond amour et mon grand respect.
Que vos âmes reposent en paix

*A LA MEMOIRE DE MES ONCLES DEFUNTS Abdelhalim Bjiouat,
Aziz Bjiouat*

*Du plus profond de mon cœur, je vous dédie cette thèse.
Que dieu vous garde dans sa sainte miséricorde.*

*Une dédicace spéciale à mes très chères amies Zineb Boulisfane, Salma bahaddi, nadia aliouate, Jihane belkhair , Samira Benaoua et salma Bahi,
laïla dahbi sqali*

Une très belle rencontre qui a donné naissance à une amitié en acier, une amitié qui a doublé mes joies et a réduit mes peines. J'ai passé à vos côtés des moments des plus agréables de ma vie. Je vous dédie ce travail en mémoire de tout ce qu'on a traversé que nul ne comprendra mieux que vous.
Je prie Dieu que vous soyez toujours présentes dans ma vie.
Je vous aime les filles.

A tous mes amis et collègues d'amphithéâtre et de stage hospitalier

Veuillez accepter l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre amitié, compréhension et encouragements. Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.

A Docteur Aloulou Sofia :

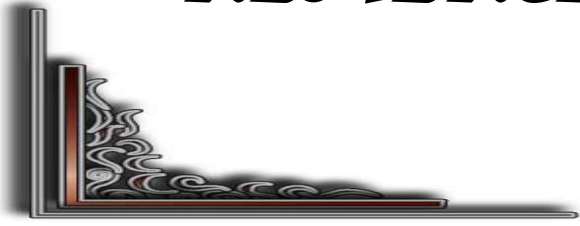
Je vous remercie infiniment pour votre aide, votre temps précieux et votre soutien, je vous exprime ma haute considération et mon profond respect.

*A tous les professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur savoir
Avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance
A tous nos médecins, civils et militaires*

*A tout le personnel des CHU Mohammed VI, Ibn Tofaïl et de l'HMA de
Marrakech*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et
d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique, et social*

*A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les
moindres.*



REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR HAMID ASMOUKI
Professeur de gynécologie-obstétrique à CHU Mohamed VI Marrakech*

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves.

Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR Mouna khouchani
Professeur et chef du service d'oncologie et de radiothérapie à CHU
Mohamed VI Marrakech*

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail. Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MADAME LE PROFESSEUR
AHLAM BASSIR***

***Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique A à CHU Mohamed VI
Marrakech***

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail et en nous consacrant de votre temps précieux pour parfaire ce travail. Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce travail l'expression de nos vifs remerciements et de notre grande estime.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
KARAM HAROU***

***Professeur agrégé de gynécologie-obstétrique B à CHU Mohamed VI
Marrakech***

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Nous avons pu, au cours du stage d'externat passé au service, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques. Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR
YASSINE BENCHAMKHA***

Professeur agrégé de chirurgie réparatrice et plastique à CHU Mohamed VI Marrakech

Nous sommes très touchés et reconnaissants pour la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçu et accepté de juger notre travail. Votre compétence pratique ainsi que vos qualités humaines ont suscité notre admiration. Veuillez retrouver à travers ces termes, l'expression de notre vive reconnaissance et notre grande estime.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
RO	: Récepteurs oestrogéniques
RP	: Récepteurs progestéroniques
RH	: Récepteurs hormonaux
LIN	: Néoplasie lobulaire intra-épithéliale
TSH	: Traitement hormonal substitutif
INO	: Institut national d'oncologie
SBR	: Scarff-Bloom et Richardson
HER 2	: Hormonal Epidermal growth factor Receptor 2
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate, et 5-Fluorouracil
Ki67	: Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)

PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Objectifs de l'étude :	5
II. Moyens de l'étude :	5
III. Les paramètres étudiés :	5
1. Les critères d'inclusion :	5
2. Les critères d'exclusion :	5
RESULTATS ET ANALYSES	6
I. Étude épidémiologique :	7
1. Incidence :	7
2. Âge :	7
3. Parité :	8
4. Contraception orale :	9
5. Statut hormonal :	9
6. Traitement hormonal substitutif :	9
7. Allaitement :	10
8. Antécédents de mastopathie :	10
II. Étude clinique :	11
1. Délai d'évolution :	11
2. Symptomatologie révélatrice :	11
3. Examen clinique :	12
III. Étude para clinique :	15
1. Mammographie :	15
2. Echographie mammaire :	16
3. IRM mammaire :	17
4. Biopsie mammaire :	17
IV. Étude anatomo-pathologique :	18
1. Moyen :	18
2. Type histologique :	18
3. Envahissement ganglionnaire histologique :	18
4. Rupture capsulaire :	19
5. Taille tumorale :	19
6. Emboles vasculaires :	19
7. Carcinome lobulaire in situ :	19
8. Grading histo-pronostique de SCARF-BLOOM et RICHARDSON (SBR) :	19
9. Grade de CHEVALIER :	20
10. Données immunohistochimiques :	20
V. Bilan d'extension :	22
1. Bilan d'extension loco régional :	22
2. Bilan d'extension général :	22
VI. Classification :	23
1. T : taille de la tumeur :	23

2. N: adénopathies régionales :	24
3. M : Métastases :	25
4. Stade :	25
VII. Modalités thérapeutiques :	25
1. Chirurgie :	26
2. Chimiothérapie :	27
3. Thérapie ciblée :	27
4. Radiothérapie :	27
5. Hormonothérapie :	28
VIII. Evolution :	28
IX. SURVIE :	28
DISCUSSION	29
I. Rappels :	30
1. Historique :	30
2. Rappel anatomique :	30
3. Rappel histologique :	33
4. Étude anatomo-pathologique :	36
5. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition, 2010, et stade UICC :	45
6. Grading histopronostique :	48
II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :	50
1. Incidence :	50
2. Age :	51
3. Le sexe :	52
4. Facteurs de risque :	53
III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :	58
1. Délai d'évolution :	58
2. Symptomatologie révélatrice :	58
3. Siège de la tumeur:	59
4. Taille de la tumeur :	61
5. Atteinte ganglionnaire :	62
6. Stade au moment du diagnostic :	63
IV. ÉTUDE PARACLINIQUE :	64
1. Mammographie :	64
2. Echographie mammaire :	70
3. Imagerie par résonance magnétique :	73
4. Biopsie mammaire :	77
5. Difficultés diagnostiques :	79
V. BILAN D'EXTENSION :	79
1. Examen clinique :	79
2. Imagerie :	80
3. Marqueurs tumoraux :	80
VI. TRAITEMENT :	81
1. Modalités thérapeutiques :	81

2. Particularités thérapeutiques du CLI :	102
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	110
1. Facteurs cliniques :	110
2. Facteurs histologiques :	111
VIII. PRONOSTIC :	119
1. Survie :	119
2. Récidive :	121
3. METASTASES :	122
IX. SURVEILLANCE :	124
1. Surveillance locorégionale	124
2. Surveillance générale	125
CONCLUSION	126
ANNEXES	129
RÉSUMÉS	141
BIBLIOGRAPHIE	145



INTRODUCTION

Le cancer du sein est considéré comme le premier cancer de la femme dans le monde. Au Maroc, son incidence ne cesse d'augmenter jusqu'à devenir actuellement le cancer le plus fréquent chez la femme.

Il s'avère donc crucial d'étudier les différents types du cancer du sein pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie, notamment le carcinome de type lobulaire dont l'incidence ne cesse de s'accroître ces dernières années, et qui est encore peu étudié par rapport aux autres types histologiques.

Le carcinome lobulaire infiltrant représente le deuxième type de cancer Invasif du sein après les cancers canaux infiltrants et compte pour plus de 10 % des cancers invasifs du sein. [1,2]

Son originalité tient, d'une part, à la difficulté de son diagnostic clinique et mammographique et, d'autre part, à son aspect anatomopathologique et son mode de prolifération, avec une dissémination métastatique différente du carcinome canalaire infiltrant.

Par conséquent, ce type de cancer du sein semble avoir un profil clinico-pathologique distinctif.

Sa prise en charge thérapeutique et son pronostic ne semblent pas être différents de ceux des CCI, mais le taux élevé de cas qui présentent des signes d'agressivité, telle que la diffusion bilatérale, controlatérale et multicentrique, a pu faire supposer un plus mauvais pronostic pour ce genre de tumeur.

Nous avons mené une étude rétrospective au service d'oncologie et de radiothérapie d'hôpital Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 2 ans allant de Janvier 2014 à Janvier 2016.

Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 20 cas de femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant.

Nous vous proposons à travers ce travail, d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du carcinome lobulaire infiltrant, avec une revue de la littérature.

*PATIENTS
ET
METHODES*

I. Objectifs de l'étude :

Notre étude a pour but d'analyser les différentes données épidémiologiques, Cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives, et d'en tirer des Conclusions caractérisant le carcinome lobulaire infiltrant du sein.

II. Moyens de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 2 ans allant de Janvier 2014 à Janvier 2016, et portant sur 20 femmes atteintes de carcinome Lobulaire infiltrant au service d'oncologie et radiothérapie à l'hôpital Mohamed VI à Marrakech.

III. Les paramètres étudiés :

Nous avons sélectionné les dossiers des femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant à partir des archives du service d'oncologie et radiothérapie à l'hôpital Mohamed VI à Marrakech qui étaient au nombre de 20 dossiers.

Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente.

1. Les critères d'inclusion :

Toutes les patientes atteintes de carcinome lobulaire du sein durant la période d'étude sans préjuger de leur âge.

2. Les critères d'exclusion :

Les tumeurs mammaires sans preuve histologique.



RESULTATS ET ANALYSES

I. Étude épidémiologique :

1. Incidence :

Durant une période de 2 ans, de Janvier 2014 à Janvier 2016, 398 femmes

Atteintes de cancer du sein ont été recensées au service d'oncologie et radiothérapie à l'hôpital Mohamed VI à Marrakech.

Parmi elles, 20 étaient atteintes de carcinome lobulaire Infiltrant du sein, soit une fréquence de 5,02% du nombre global de cancer du sein.

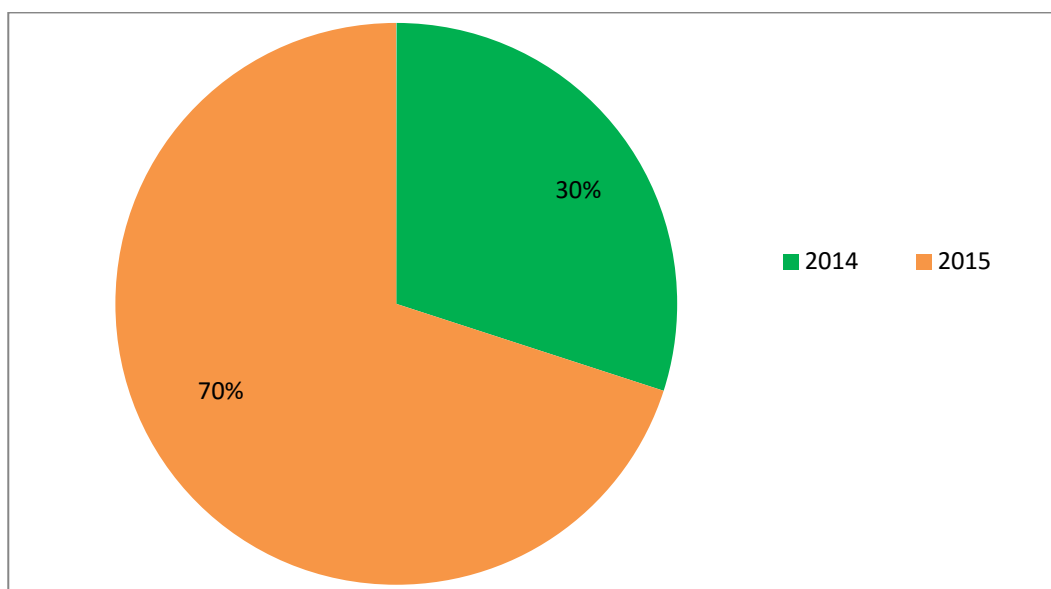


Figure 1: Répartition de l'incidence du CLI en Fonction des années.

2. Âge :

L'âge moyen de nos malades est de 49,8 ans, avec des extrêmes allant de 40ans à 79ans.

La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 50 ans avec un taux de 45 % des cas.

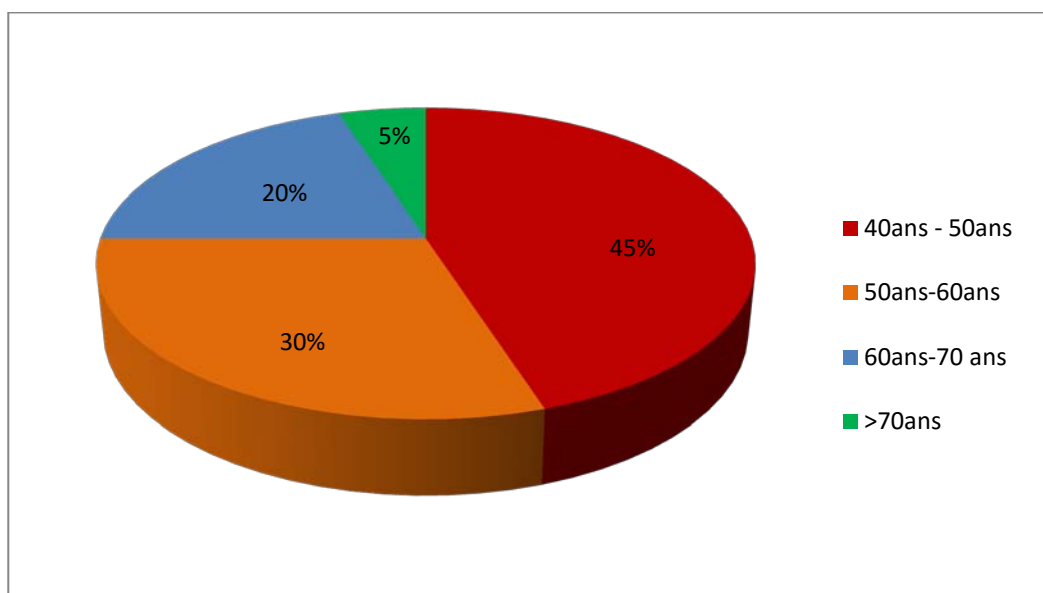


Figure 2: Répartition des patientes en fonction de l'âge.

3. Parité :

Dans notre série, on note une prédominance de la multiparité avec un taux de 12 cas soit 60% alors que les nullipares ne représentent que 8 cas soit 40%.

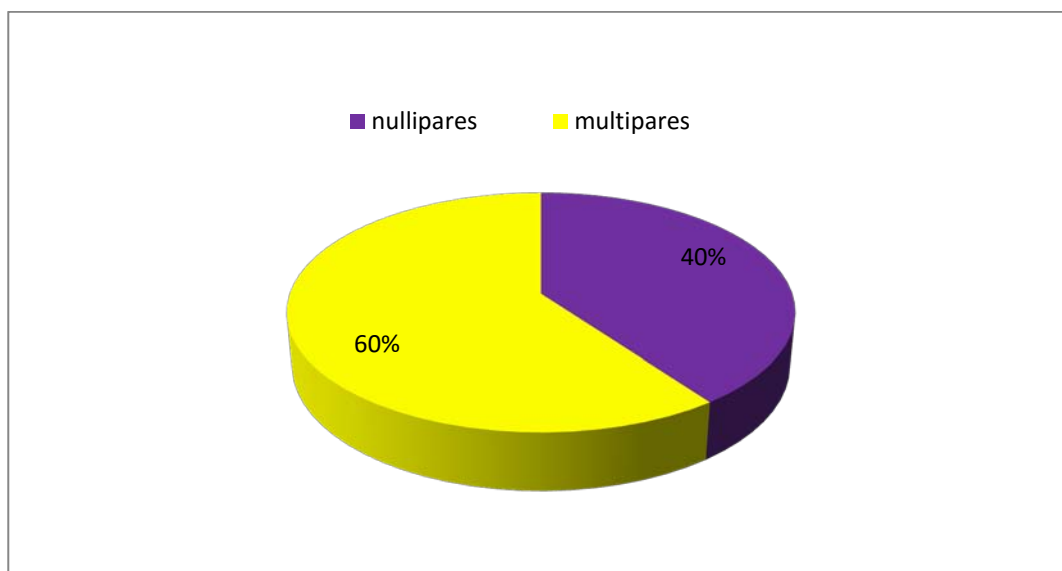


Figure 3 : Répartition des patientes selon la parité.

4. Contraception orale :

Ce paramètre a été recherché chez toutes les patientes, parmi lesquelles 13 avaient pris des contraceptifs oraux, soit 65% des cas.

La durée d'administration a été précisée dans 8 cas, elle varie entre 2 et 20 ans avec une moyenne de 12,6 ans. Le type de pilule n'a pas été précisé.

5. Statut hormonal :

Dans notre série, 15 cas, soit 75% des patientes étaient ménopausées (elle débute un an après arrêt définitif des règles).

L'âge de la ménopause était compris entre 45 et 55 ans avec une moyenne de 46,7 ans.

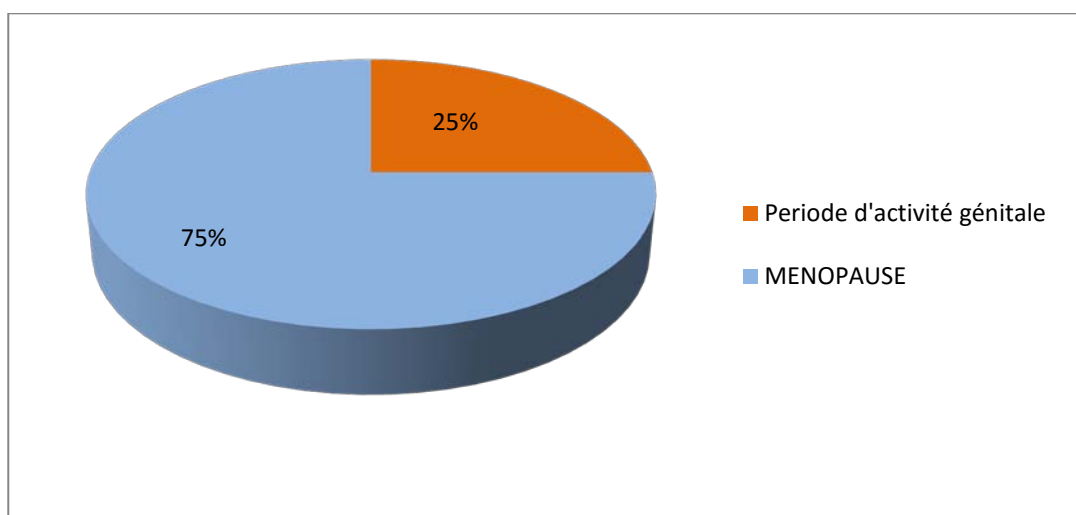


Figure 4 : Répartition des patientes selon le statut hormonal.

6. Traitement hormonal substitutif :

Aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

7. Allaitement :

L'allaitement a été noté chez 14 femmes soit 70 %, avec une durée moyenne de 20 mois et des extrêmes allant de 5 à 72 mois.

8. Antécédents de mastopathie :

En se basant sur les données des interrogatoires, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.

La présence d'antécédents personnels de cancer du sein a été notée chez 3 patientes soit 19 % et la présence d'antécédents familiaux chez 5 patientes soit 31 %.

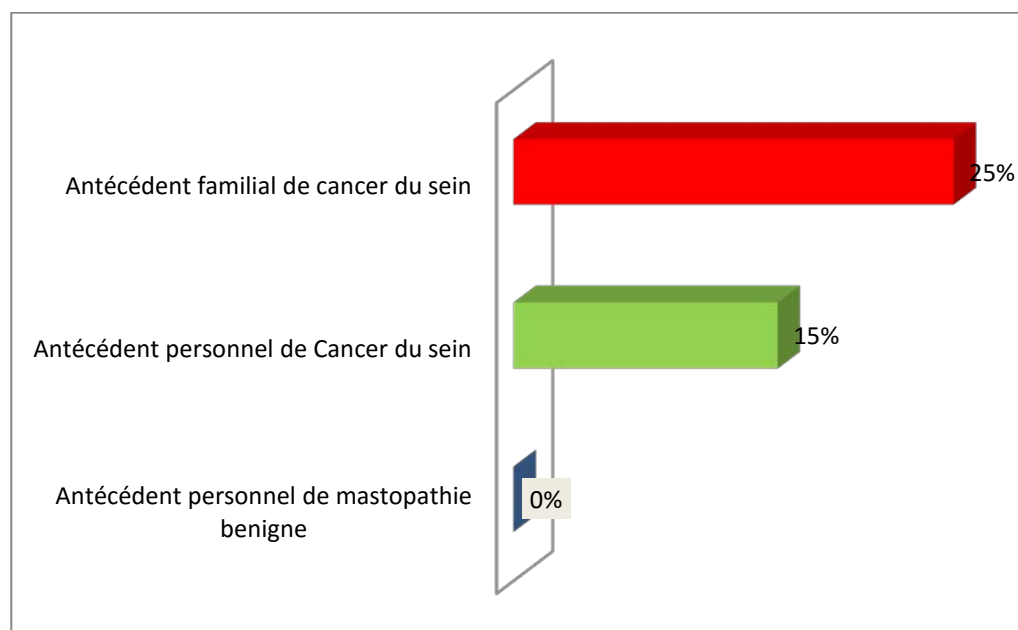


Figure 5: Antécédents de mastopathie chez les malades.

II. Étude clinique :

1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez toutes les patientes.

On note un retard de consultation chez 12 patientes soit 59% des cas après 6 mois.

Le délai moyen est de 11,65 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 60 mois.

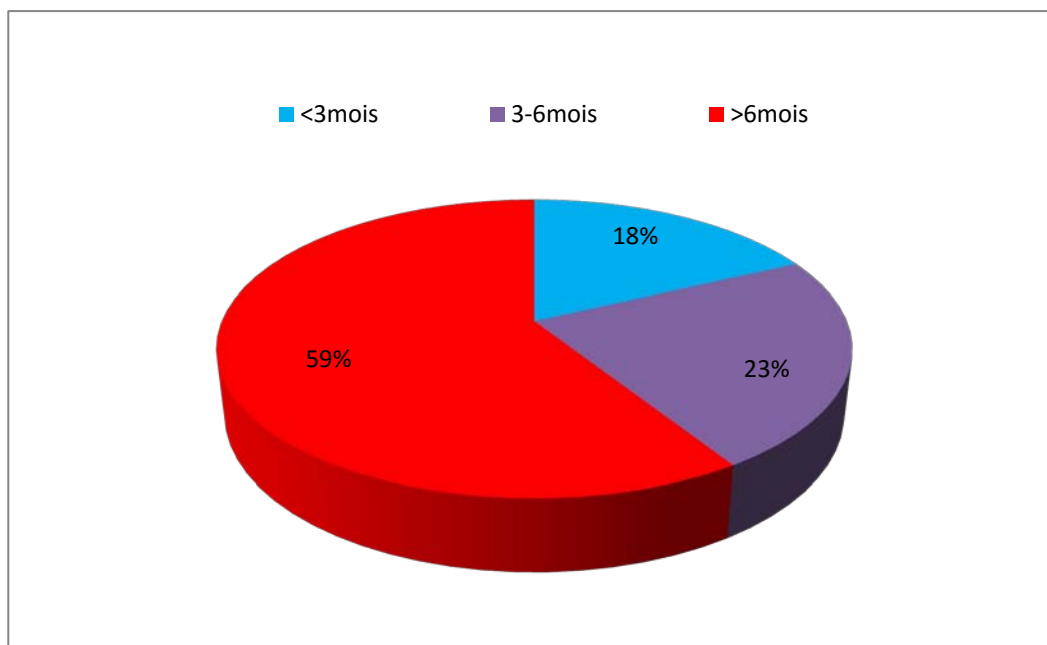


Figure 6: Répartition des cas en fonction du délai d'évolution.

2. Symptomatologie révélatrice :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein, retrouvé dans 80% des cas, associé à des signes inflammatoires chez 4 patientes soit 20%.

Une mastodynies a été retrouvée chez 8 patientes soit 40%, alors que seules 2 patientes ont présenté un écoulement mamelonnaire soit 10%.

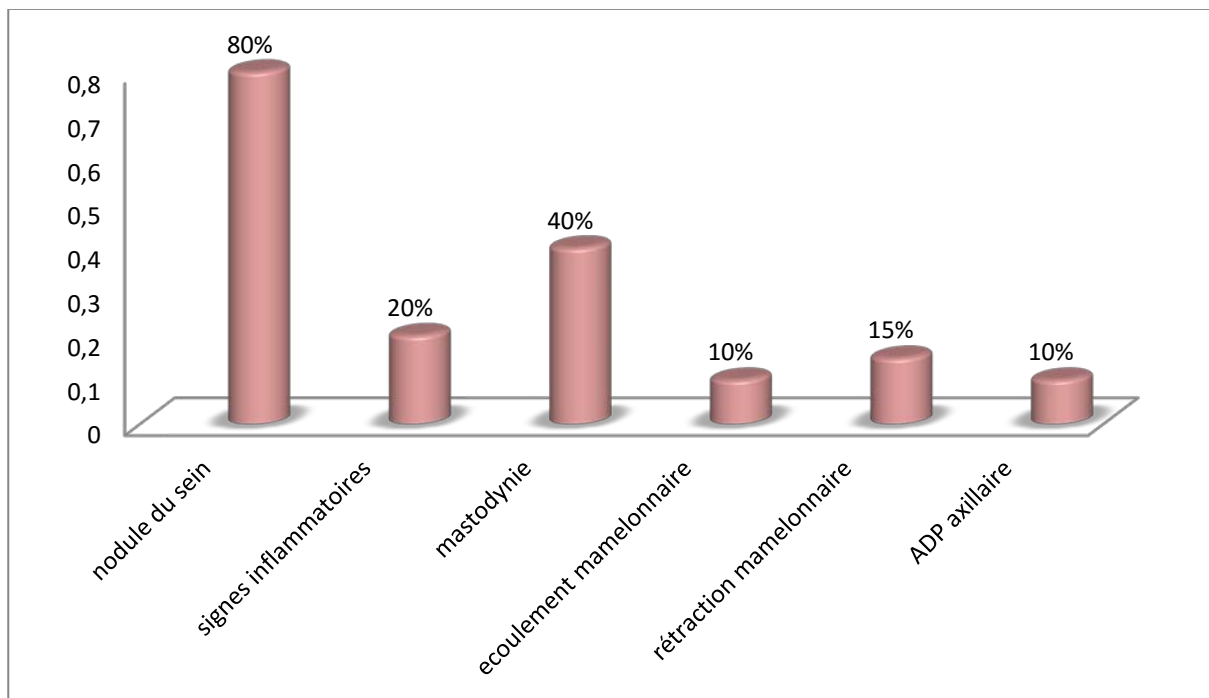


Figure 7 : Signes révélateurs du cancer du CLI dans notre série.

3. Examen clinique :

L'examen clinique des seins a permis de mettre en évidence un nodule palpable (seul ou associé à d'autres signes) dans 100 % des cas.

3.1. Sièges :

Le sein droit a été atteint chez 12 patientes soit 60 %, le sein gauche chez 6 patientes soit 30 %. L'atteinte bilatérale a été retrouvée chez 2 patientes soit 10%.

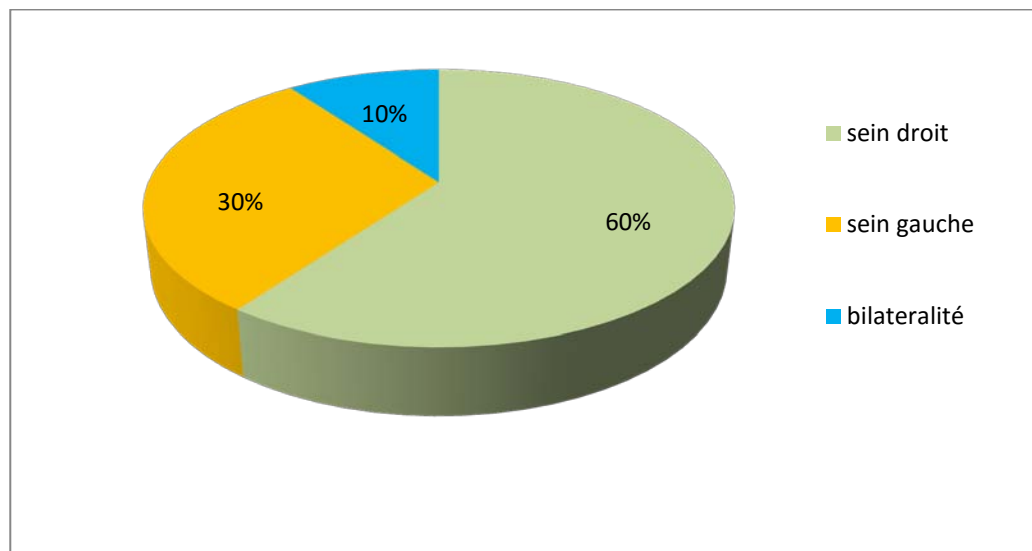


Figure 8 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur.

3.2. Topographie :

Ce nodule siégeait le plus souvent au niveau de la jonction des quadrants

Supérieurs, avec un pourcentage de 50 % avec une prédominance au quadrant supéro externe d'un pourcentage de 35%.(Tableau I)

Tableau I : Topographie du nodule dans notre série.

Topographie	Nombre	Pourcentage
Jonction des quadrants supérieurs	10	50%
Quadrant supéro externe	7	35%
La jonction des quadrants inférieurs	2	10%
Quadrant inféro interne	1	5%

3.3. Taille tumorale :

On a constaté dans notre étude, que 63% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm, alors que les tailles > 5cm représentaient 32%. Une seule patiente avait une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

La taille tumorale moyenne dans notre étude est de 4,7 cm avec des extrêmes allant de 2 à 8 cm.

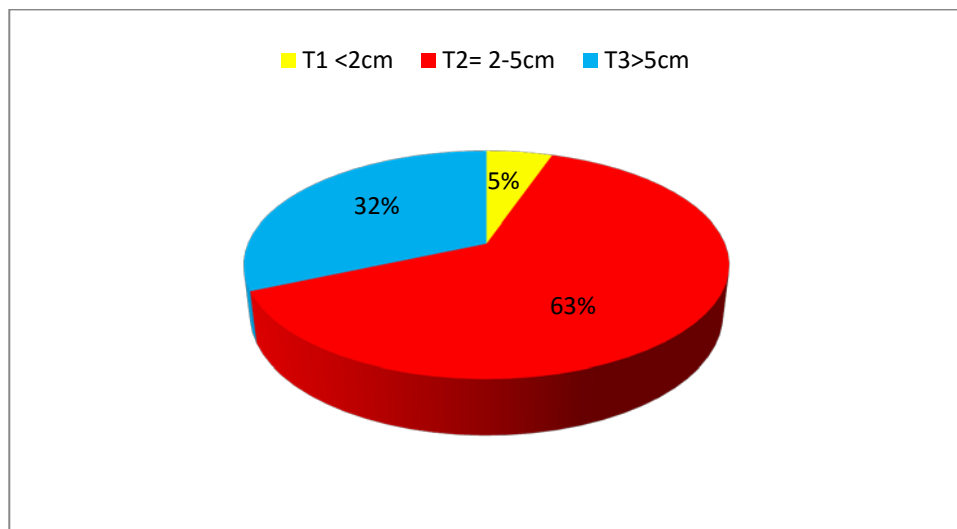


Figure 9 : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.

3.4. Rétraction du mamelon :

La rétraction du mamelon a été retrouvée chez 41,17% des patientes.

3.5. Ulcération cutanée :

L'ulcération cutanée a été retrouvée chez 5,88% des patientes.

3.6. Écoulement mamelonnaire :

L'écoulement mamelonnaire a été retrouvé chez 11,76% des patientes.

3.7. Adénopathies :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des Adénopathies homolatérales chez 3 patientes soit 15%. Il s'agissait d'adénopathies mobiles (N1).

Adénopathies homolatérales fixées (N2) chez 2 cas soit 10%.

Adénopathies mammaires internes homolatérales (N3) chez 2 cas soit 10%.

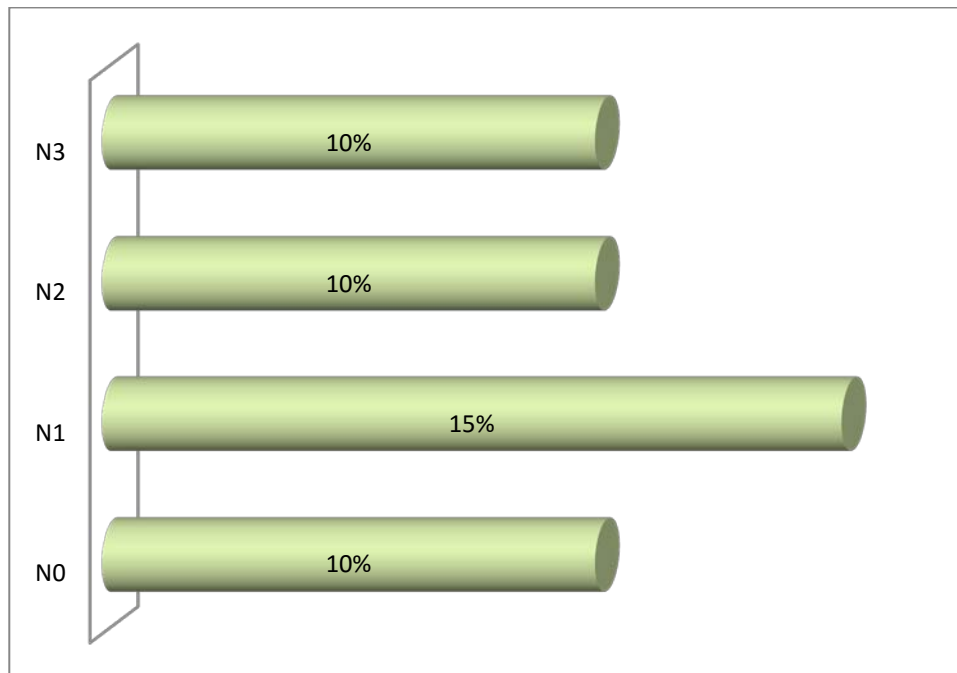


Figure 10: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales.

III. Étude para clinique :

1. Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie, qui a objectivé une image mammographique suspecte de malignité dans 90% des cas, sous forme d'une opacité spéculée et mal limitée, associée à des microcalcifications dans 40 % des cas.

Des lésions bifocales et multifocales ont été retrouvées chez 2 patientes soit 10%.

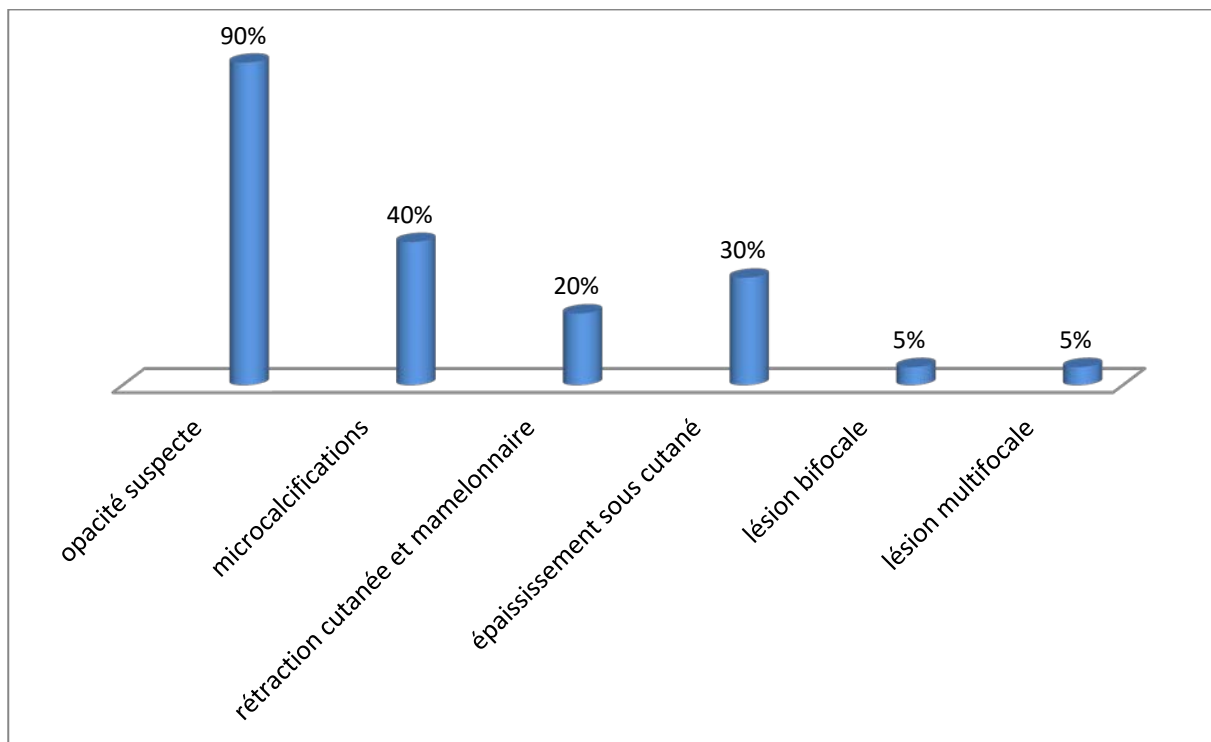


Figure 11 : Aspects mammographiques du CL.

On a classé ces différentes images selon la classification de l'ACR : (annexe2)

- ACR4 : 7 images soit 35%
- ACR5 : 13 images soit 65%

2. Echographie mammaire :

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé :

- Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous.
- +/- signes d'atténuation, suspecte dans 20 cas soit 100%.
- Micro calcifications dans 2 cas soit 10%.
- Epaissement du tissu sous cutané dans 2 cas soit 10%
- Dilatation des canaux galactophoriques dans 1 cas soit 5%
- Formation kystique dans 1 cas soit 5%

- Plusieurs images tissulaires dans 1 cas soit 5%
- Adénopathies axillaires dans 3 cas soit 15%

Tableau II : Aspects écho mammographique du CLI.

	Nombre	Pourcentage
Image hypoéchogène et ou hétérogène avec des contours flous	20	10%
Micro calcifications	2	10%
Epaississement du tissu sous cutané	2	10%
Dilatation des canaux galactophoriques	1	5%
Formation kystique	1	5%
Plusieurs images tissulaires	1	5%
Adénopathies axillaires	3	15%

3. IRM mammaire :

Réalisée chez 1 patiente soit 5% :

L'IRM mammaire a permis de mettre en évidence un processus lésionnel à cheval entre les 2 quadrants supérieurs, présentant des caractéristiques morphologiques d'une lésion maligne, sans notion de multifocalité ni de bilatéralité, avec une taille tumorale de 12 mm.

4. Biopsie mammaire :

Toutes patientes soit 100%, ont bénéficié d'une biopsie mammaire pour preuve histologique avant de démarrer le traitement.

IV. Étude anatomo-pathologique :

1. Moyen :

La certitude diagnostique du carcinome lobulaire du sein a été obtenue par l'étude anatomo-pathologique de la tumeur qui a permis de préciser le grade et le sous type histologique.

Cette étude a été réalisée après :

- ☐ Une biopsie mammaire au trucut chez toutes les patientes soit 100%.

2. Type histologique :

L'étude anatomo-pathologique a conclu à un carcinome lobulaire invasif chez toutes les patientes, associé à un carcinome canalaire infiltrant chez 2 patientes soit 10%.

3. Envahissement ganglionnaire histologique :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez toutes les patientes opérées, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 14 patientes soit 70 % des patientes opérées.

La recherche du ganglion sentinelle n'a été réalisée chez aucune patiente.

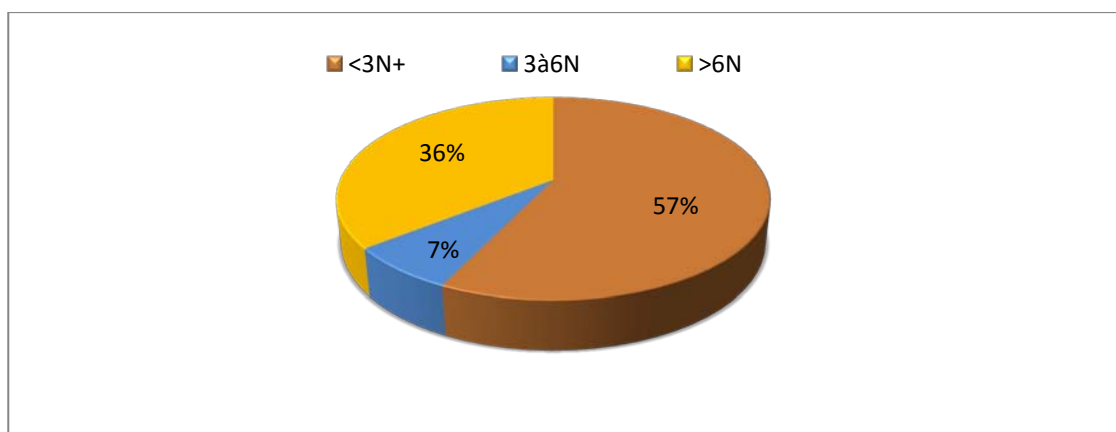


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire histologique PN.

4. Rupture capsulaire :

Pour les 14 cas d'envahissement ganglionnaire positif on note 10 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 71,42%.

5. Taille tumorale :

Histologiquement, la taille tumorale moyenne pT était de 46 mm.

6. Emboles vasculaires :

7 cas d'emboles vasculaires soit 35% ont été noté dans notre étude.

7. Carcinome lobulaire in situ :

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) étaient associés à la composante infiltrante dans 2 cas soit 10%.

8. Grading histo-pronostique de SCARF-BLOOM et RICHARDSON(SBR) :

Le grade SBR a été précisé chez toutes les patientes, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II retrouvé dans 17 cas soit 85%, suivi du SBR III dans 3 cas soit 15 %, tandis que le SBR I n'a été retrouvé chez aucune patiente.

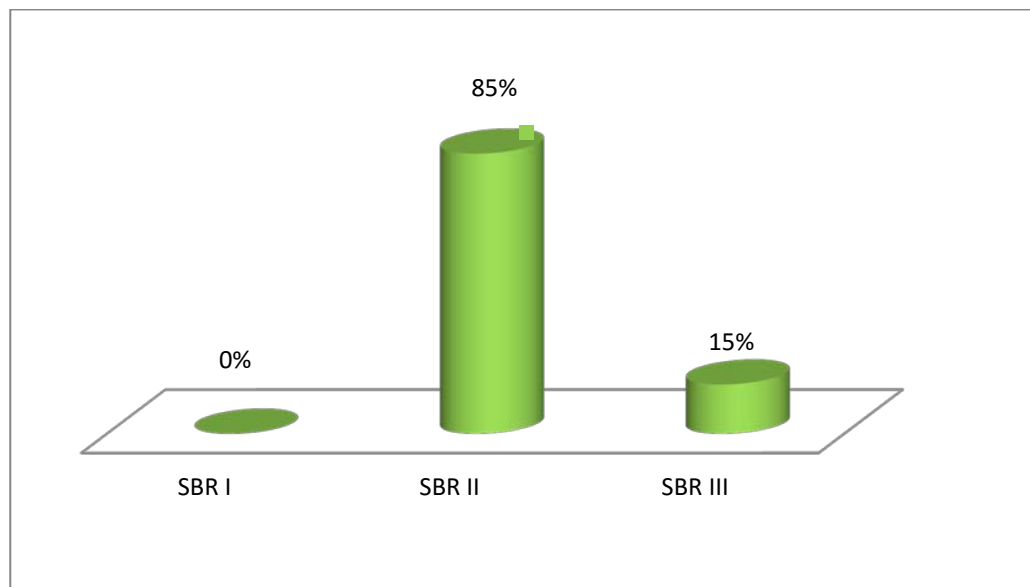


Figure 13 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

9. Grade de CHEVALIER :

Parmi les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante, le grade chevalier a été précisé chez seulement 2 patientes soit 10%. Elles ont été classées Grade 3. (Annexe 1)

10. Données immunohistochimiques :

10.1. Récepteurs hormonaux:

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et aux progestatifs ont été demandés chez toutes les patientes soit 100% des cas.

100% des patientes avaient des récepteurs aux œstrogènes et aux progestatifs positifs.

10.2. Récepteurs aux Her2 :

HER2 était positif (+++) dans 8 cas soit 40%.

HER2 était négatif (+) ou (++) et CISH ou FISH négative dans 12 cas soit 60%.

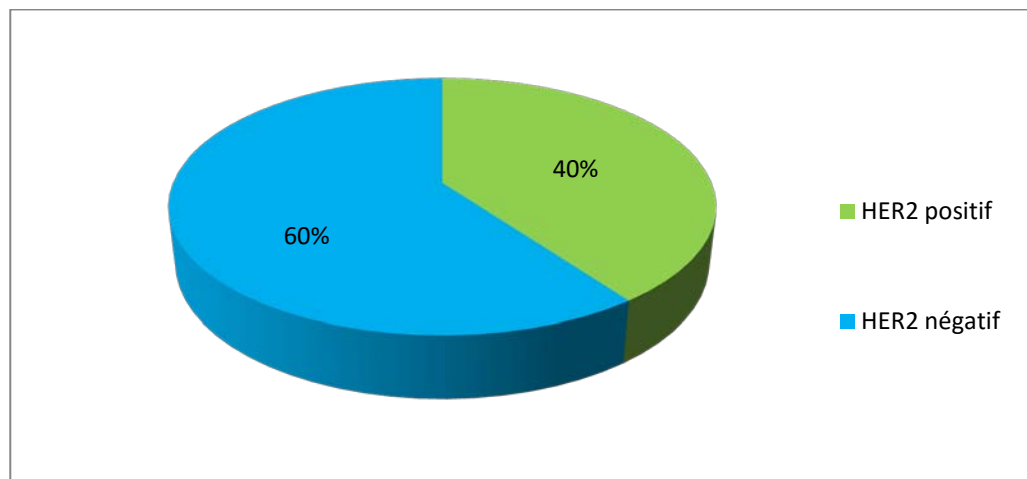


Figure14 : répartition des patientes selon HER2.

10.3. KI67 :

A été réalisé chez les patientes de Grade II SBR :

KI67 était < 20% dans 7 cas soit 35% et > 20% dans 13 cas soit 65%.

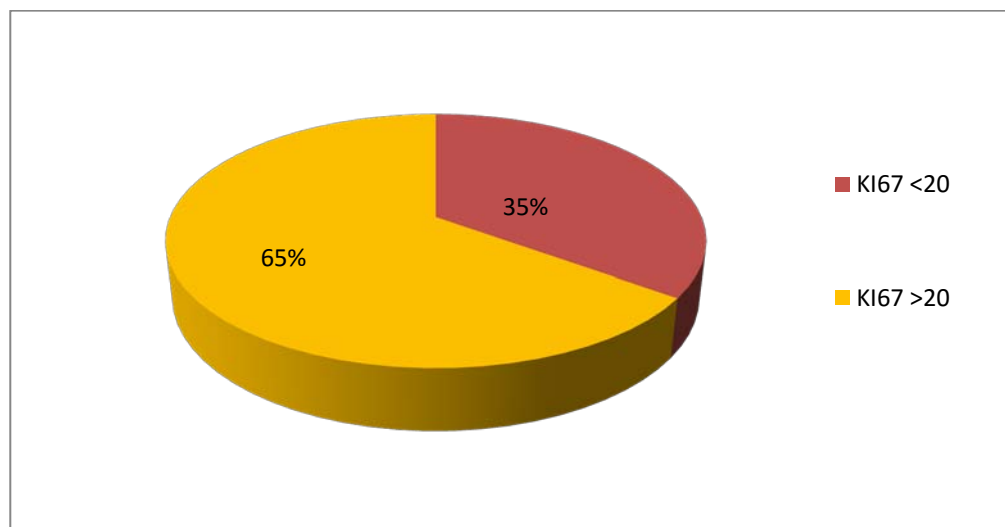


Figure15 : la répartition des patientes selon KI67.

10.4. La E-cadhérine :

L'expression de la E cadhérine a été recherchée chez 6 patientes. Elle était négative chez 5 patientes soit 25%, positive chez 1 patiente soit 5%.

V. Bilan d'extension :

1. Bilan d'extension loco régional :

- Le bilan d'extension locorégional portait essentiellement sur l'examen clinique en recherchant une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX.

Cette fixation a été retrouvée chez 4 malades. Une fixation au plan superficiel (cutané) a été notée chez 8 patientes.

- Examen du sein controlatéral :

L'examen du sein controlatéral a été réalisé de façon systématique, il était normal chez toutes les patientes.

- Examen des aires ganglionnaires :

La palpation des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires mobiles homolatérales chez 3 patientes.

2. Bilan d'extension général :

2.1. Clinique :

Le bilan d'extension général a permis la recherche de signes fonctionnels et physiques de diffusion métastatique, nous avons constaté une conservation de l'état général chez toutes les patientes, avec absence de signes d'appels cliniques.

2.2. Para clinique :

a. Radiographie pulmonaire :

Réalisée de façon systématique chez toutes les patientes, elle a montré un cas de comblement du cul de sac pleural gauche d'allure séquellaire, elle était normale chez 19 patientes.

b. Echographie abdomino-pelvienne :

Réalisée chez toutes les patientes, elle était normale dans 100% des cas.

c. Scintigraphie osseuse :

Réalisée chez 8 patientes, elle a objectivé de localisation osseuse secondaire chez 1 patiente.

d. TDM cérébrale :

TDM cérébrale réalisée chez une seule patiente, elle a objectivé de localisation cérébrale secondaire.

e. CA15-3 :

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez 8 patientes, il était normal dans 100% des cas.

VI. Classification :

A l'issue de ce bilan d'extension, la classification TNM a été établie pour toutes les malades.

1. T : taille de la tumeur:

Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes, elles ont été retrouvées chez 12 patientes de notre série, soit 63 %.

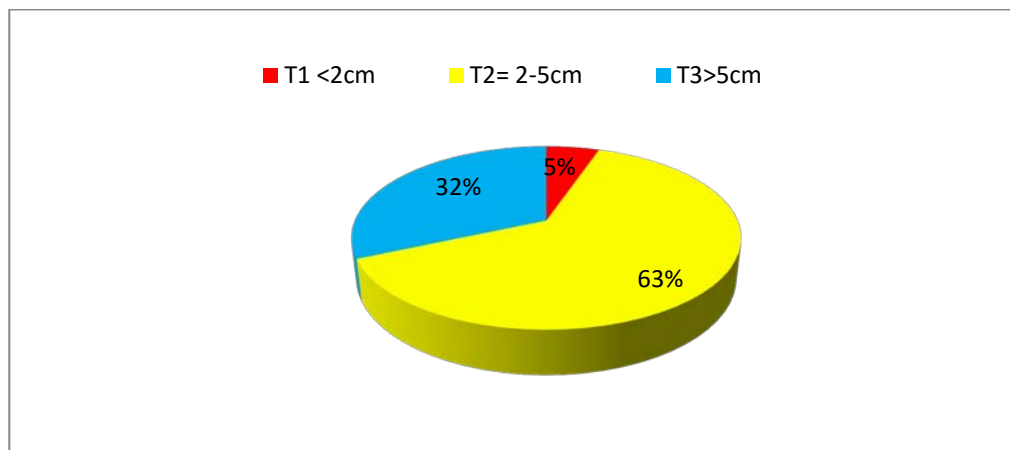


Figure 16 : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.

2. N: adénopathies régionales :

Adénopathies homolatérales chez 3 patientes soit 15%. Il s'agissait d'adénopathies mobiles (N1).

Adénopathies homolatérales fixées (N2) chez 2 cas soit 10%.

Adénopathies mammaires internes homolatérales (N3) chez 2 cas soit 10%.

Pas adénopathies régionales (N0) chez 2 cas soit 10%.

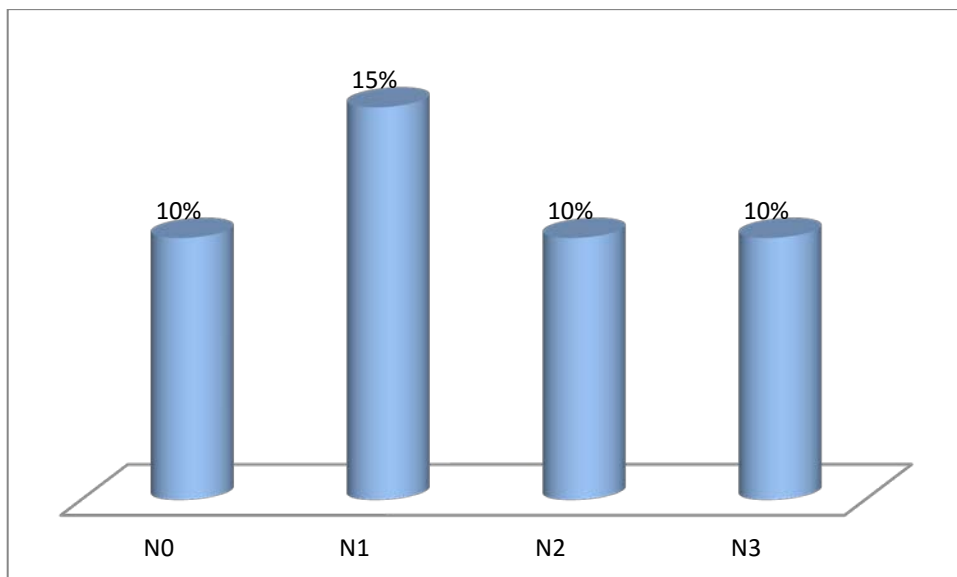


Figure 17: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales.

3. M : Métastases :

Une patiente a présenté une localisation secondaire cérébrale et osseuse au moment du diagnostic.

4. Stade :

13 patientes ont été classées stade II soit 65 % des cas.

6 patientes ont été classées stade III soit 30 % des cas.

Et seulement 1 patiente a été classée stade IV soit 5 % des cas.

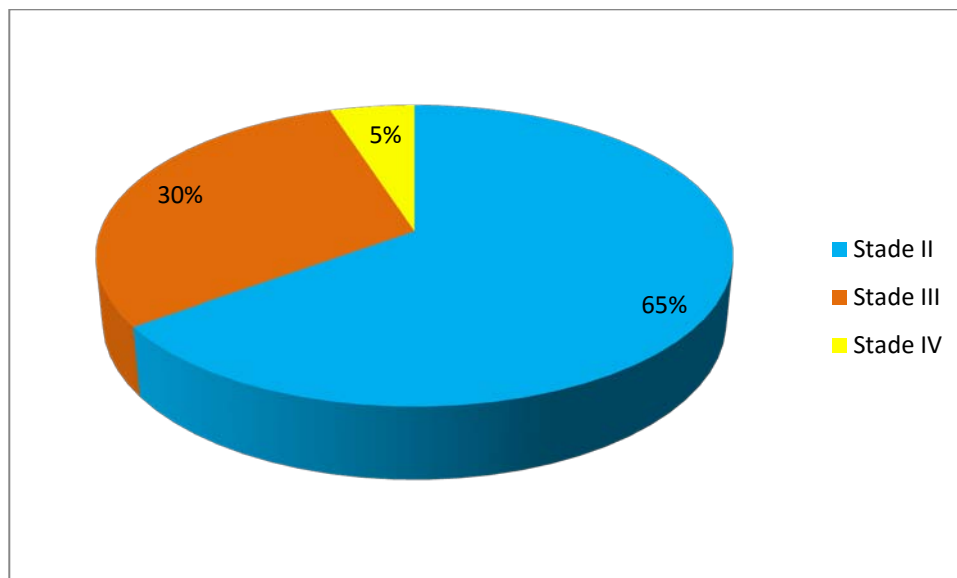


Figure 18 : Répartition des malades selon le Stade.

VII. Modalités thérapeutiques :

Le traitement du cancer du sein est multimodal, basé sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique.

Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie, quant au traitement général, qui fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et la thérapie ciblée (trastuzumab).

1. Chirurgie :

1.1. Patey :

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 11 cas soit 55% de notre série.

1.2. Traitement conservateur :

La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie ou quadrantectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 9 patientes soit 45 % des cas.

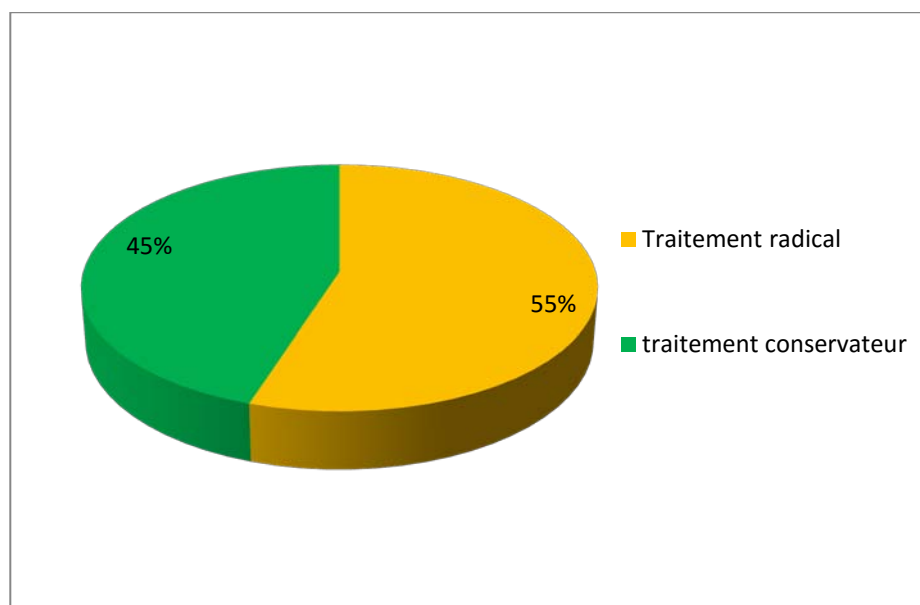


Figure 19 : Répartition selon les modalités de traitement chirurgical.

2. Chimiothérapie :

2.1. Chimiothérapie adjuvante :

Débutée à une moyenne de 1,5 mois après l'acte opératoire, elle a été adoptée chez 17 patientes, elle comportait un schéma séquentiel (PACSO1) :

- 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel
- 3 FAC puis 3 Docetaxel

2.2. Chimiothérapie néo adjuvante :

Réalisée avant le traitement locorégional, elle a été indiquée surtout dans les formes avancées (T3, T4) et inflammatoires. Cette chimiothérapie a été réalisée chez 2 malades soit 10%, un schéma séquentiel (PACSO1 : 3 FEC 100, 3 Docetaxel) utilisé chez ces 2 patientes.

2.3. Chimiothérapie palliative :

Réalisée chez une patiente qui était d'emblée métastatique.

3. La thérapie ciblée :

Huits cas HER2 + soit 40% ont bénéficié de trastuzumab en adjuvant à raison de 8mg/kg dose de charge, 6mg/kg dose d'entretien pour un total de 18 cycles

4. Radiothérapie :

Une radiothérapie externe type conformationnelle a été réalisée chez 17 patientes soit 85 %.

8 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie à raison de 50 Gy sur la paroi après Patey et 46 Gy sur les ganglions sus-claviculaire avec un fractionnement classique de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

9 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie systématique après traitement conservateur, la radiothérapie était réalisée à raison de 50 GY sur le sein et 46 gy sur les ganglions avec un BOOST de 16 GY sur lit tumoral en électrons.

Cette radiothérapie a été responsable des complications chez 4 patientes a type de radiodermite grade II (érythème et œdème d'intensité moyenne, plaques exsudatives limitées au site d'irradiation). .

5. Hormonothérapie :

Les 19 patientes soit 95% ont bénéficié d'une hormonothérapie en adjuvant.

La patiente qui avait des métastases osseuses et cérébrales n'a été pas bénéficié d'une hormonothérapie.

4.1. Avant la ménopause :

Il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-ostrogénique type Tamoxifène dans 16 cas soit 80% à dose de 20mg par jour en une seule prise pendant 5ans.

4.2. Après la ménopause :

Il s'agissait d'une hormonothérapie par antiaromatase dans 3 cas soit 15%.

VIII. Evolution :

Rémission complète pour toute les patientes.

La patiente métastatique dans notre série à reçu une ligne de chimiothérapie puis elle a perdu de vue.

IX. SURVIE :

On n'a pas noté aucun décès dans notre étude.



DISCUSSION

I. Rappels :

1. Historique :

EWING, dans la première édition de son travail « maladies néoplasiques » en 1919, a présenté deux microphotographies de manifestations lobulaires et canalaire d'une lésion du sein, EWING n'a donné aucun nom à cette lésion. [3]

FOOTE et STEWART en 1941 [4], ont utilisé le terme carcinome lobulaire pour décrire les lésions in situ caractérisées par un arrangement linéaire des cellules néoplasiques (en file indienne) avec une tendance à croître d'une manière circonférentielle autour des conduits et des lobules, associé à une réaction stromale desmoplastique. Les mêmes chercheurs ont défini plus tard en 1946 [5], le carcinome lobulaire invasif.

Les résultats d'autres études élaborées par NEWMAN et al. en 1966[6], ont suggéré que ce type de cancer du sein peut être divisé en forme classique et variantes.

2. Rappel anatomique : [7, 8, 9, 10, 11]

Le sein est un organe visible et palpable, innervé et richement vascularisé dont la fonction première est la production de lait maternel (lactation).

2.1. Anatomie topographique :

a. Situation :

Situés à la face antéro supérieure du thorax, les seins présentent une base mammaire s'étendant de la deuxième côte jusqu'à la sixième, et du bord latéral du sternum jusqu'à la ligne axillaire antérieure en avant des muscles pectoraux.

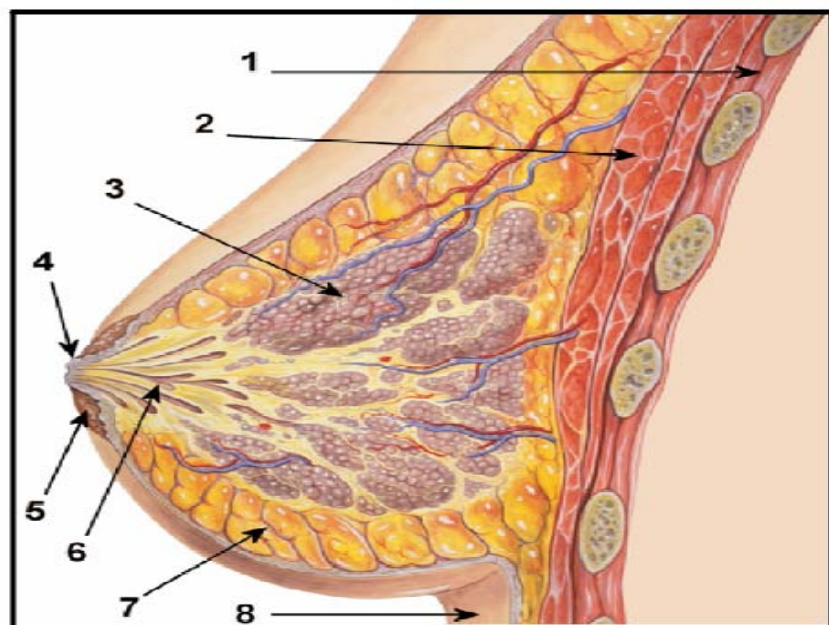
Cette situation varie en fonction de la forme et du type thoracique.

b. Configuration externe :

- Peau péri aréolaire : La peau est dans son ensemble lisse et souple, elle est fine, mobile et glisse facilement sur la glande.
- L'aréole : Disque régulier de 40 à 50 mm de diamètre autour de la base du mamelon. Elle est pigmentée, de coloration brunâtre. Renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées (de Morgagni) qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules des glandes aréolaires.

c. Configuration interne :

La glande mammaire constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire, parsemée de lobules qui donne à la palpation du sein une sensation grenue. Le volume mammaire n'est pas constitué uniquement de tissu glandulaire (canalaire et lobulaire) mais aussi de tissu adipeux et conjonctif. La proportion entre ces 3 éléments varie considérablement d'une femme à l'autre en fonction de son âge, de son statut hormonal et de ses variations pondérales.



Légende : 1. Cage thoracique 2. Muscles pectoraux 3. Lobules 4. Mamelon 5. Aréole 6. Canaux galactophores 7. Tissu adipeux 8. Peau.

Figure 20 : Vascularisation de la glande mammaire [11].

2.2. Drainage lymphatique :

Les lymphatiques du sein doivent être divisés en lymphatiques cutanés drainant la lymphe de la peau mammaire et de la graisse sous cutanée, et les lymphatiques de la glande elle-même.

a. Les lymphatiques cutanés :

Ils forment un réseau dense au niveau du mamelon et de l'aréole .la principale voie de drainage de la peau et de la paroi antérieure du thorax est le groupe supérieur de la chaîne mammaire interne, situé dans la cavité axillaire. Il existe trois autres voies secondaires par leur volume mais d'importance pratique considérable en cas de cancer, envahissant la peau :

- ✓ la voie sus -claviculaire passant en avant de la clavicule
- ✓ la voie mammaire interne
- ✓ la voie vers le côté opposé

b. Les lymphatiques glandulaires :

Du réseau lymphatique étalé à la surface des lobules naissent deux ordres de collecteurs:

- ✓ les uns gagnent le plexus sous-aréolaire de Sappey en cheminant entre les conduits galactophores, et à partir de là, rejoignent les nœuds lymphatiques axillaires. Ils forment la voie de drainage principale de la glande mammaire.
- ✓ Les autres émergent au niveau de la périphérie de la glande et forment plusieurs voies accessoires.

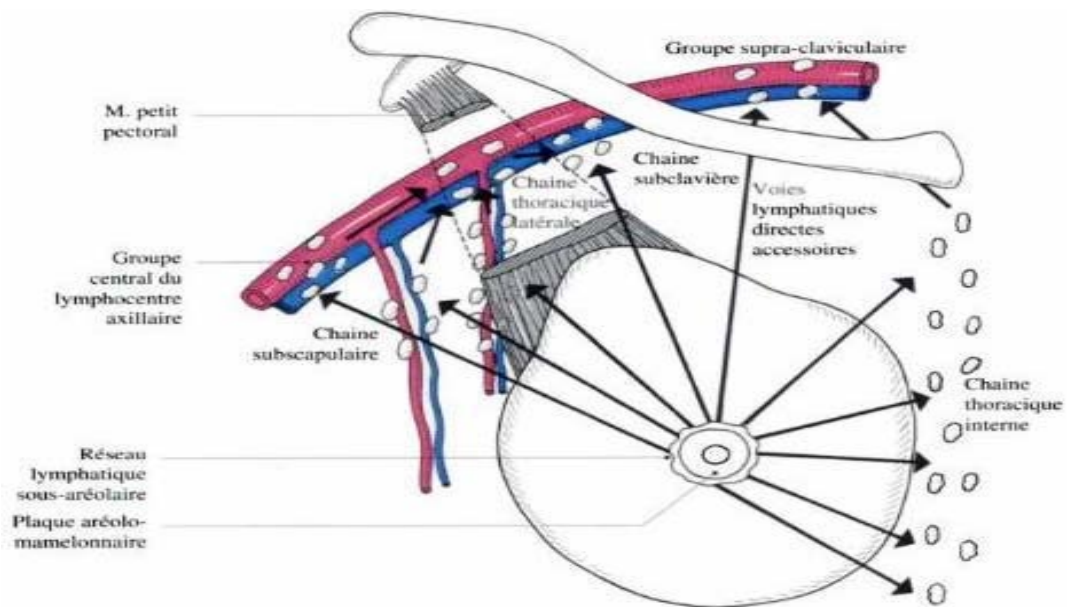


Figure 21 : Le drainage lymphatique du sein.

2.3. Innervation :

Le sein est innervé par trois groupes de nerfs qui convergent vers la plaque aréolo-mamelonnaire.

- ✓ Le groupe antérieur : Comprend les branches cutanées antérieures des 2èmes, 3ème, 4ème, 5ème nerfs intercostaux.
- ✓ Le groupe latéral : Proviens des rameaux cutanés latéraux des 4èmes et 5ème nerfs intercostaux.
- ✓ Le groupe supérieur : Proviens de la branche sus claviculaire du plexus cervical superficiel. La peau de la région mammaire correspond aux dermatomes T2, T3, T4 et T5, le mamelon et l'aréole correspondent à T4.

3. Rappel histologique : [10 ; 11 ; 12 ; 13 ; 14]

La glande mammaire comporte un système ramifié de canaux excréteurs terminés en cul de sac par des portions sécrétrices tubulo-acineuses. Chaque glande est constituée d'une quinzaine d'unités glandulaires : les lobes mammaires disposés radialement à différentes profondeurs autour

du mamelon et drainés par un canal galactophore principal qui s'ouvre individuellement à la surface du mamelon après une dilatation appelée sinus lactifère. (Figures 19, 21)

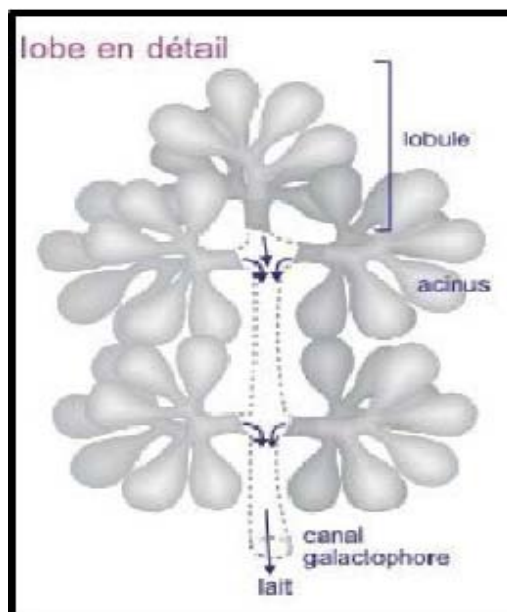


Figure 22 : L'organisation des lobules autour du canal galactophore. [16]

Les lobes sont eux même subdivisés en lobules. Les canaux excréteurs (ou canaux galactophores) sont d'abord intra lobulaires puis inter lobulaires et enfin inter lobaires.

L'unité fonctionnelle sécrétoire appelée unité terminale ductulo-lobulaire comporte le canal galactophore terminal extra et intra lobulaire dans lequel s'abouche une vingtaine de tubes glandulaires en doigt de gant : les acini. (Figure 22)

Chaque acinus comporte, comme le canal galactophore, une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale : une couche interne de cellules épithéliales cubiques responsables de la fonction sécrétoire lactée, séparée de la membrane basale par une couche de cellules myoépithéliales, contractiles, aplaties, capables de rétrécir la lumière afin de faciliter la progression du lait.

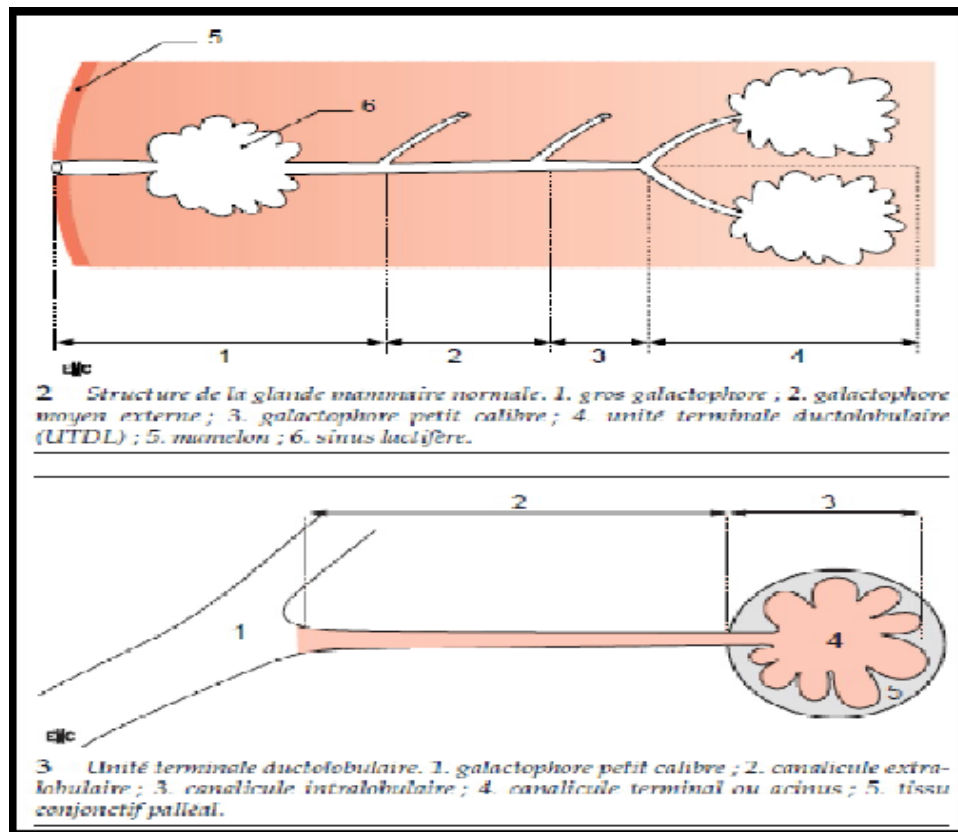


Figure 23 : Représentation schématique de l'unité terminale ductulo-lobulaire [17]

Le tissu glandulaire mammaire est localisé préférentiellement au niveau du quadrant supéro-externe. Il est disposé au sein d'un tissu de soutien composé d'éléments vasculaires sanguins et lymphatiques, de quelques nerfs et d'une proportion variable de tissus conjonctif et de tissus graisseux qui correspondent en fait aux principaux constituants du sein.

Le tissu conjonctif inter lobulaire est habituellement dense et peu cellulaire, tandis que celui du lobule est lâche, très cellulaire et s'accompagne d'un tissu adipeux pauvre, de quelques lymphocytes et d'un riche réseau capillaire. Ce tissu conjonctif intra lobulaire est également appelé tissu palléal. Il s'agit d'un tissu conjonctif "spécialisé", sensible aux modifications hormonales. Il facilite la prolifération et la croissance des alvéoles de la glande mammaire au cours de la grossesse. Il assure protection et nutrition aux structures glandulaires.

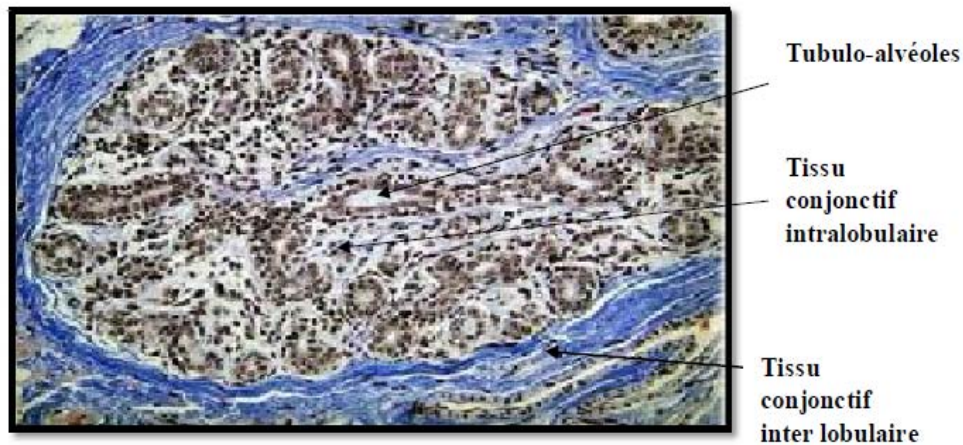


Figure 24 : Coupe histologique d'un lobule. [13]

4. Étude anatomo-pathologique :

L'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires permet d'une part un diagnostic de certitude du cancer du sein, et 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. Les cancers qui naissent des lobules mammaires se répartissent en formes in situ et en formes infiltrantes. Les deux types étant souvent présents dans la même lésion. [18]

Classification OMS 2012 du cancer du sein : (Annexe 3)

Carcinome de type non spécifique (TSN) :

Carcinome de type spécifique :

- Carcinome lobulaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome micropapillaire
- Carcinome métaplasique
- ...

Types rares :

Carcinome sécrétant

Tumeurs des glandes salivaires.

4.1. Type histologique :

a. Les proliférations de type lobulaire :

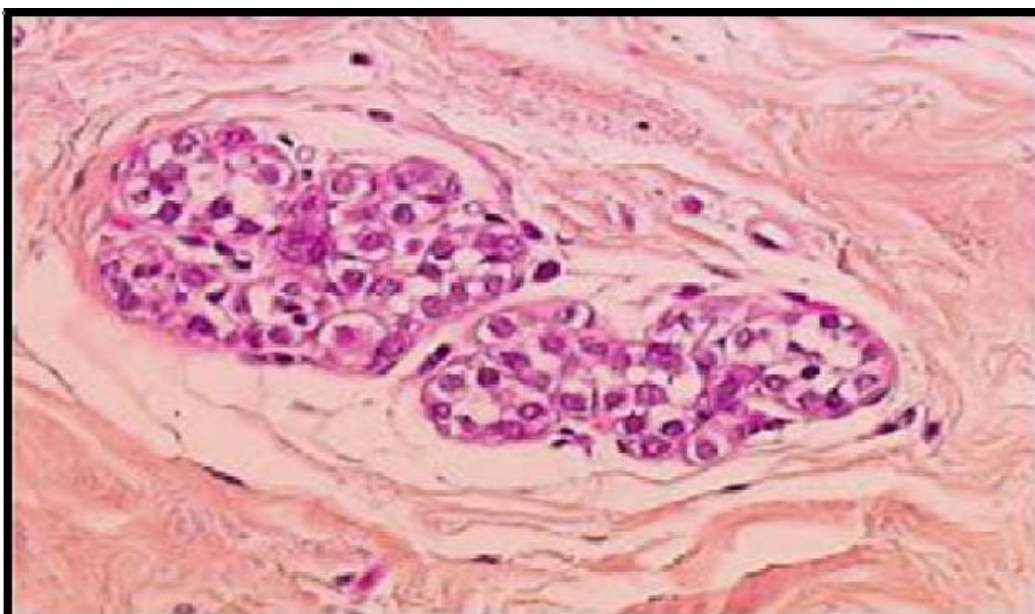
La néoplasie lobulaire est faite d'une prolifération uniforme et monotone de petites cellules rondes, non cohésives. Leurs noyaux sont arrondis, rarement nucléolés, leurs cytoplasmes sont peu abondants et peuvent renfermer une vacuole de mucosécrétion avec une image en cible. Ces cellules comblent et distendent les acini dans lesquels elles prolifèrent et ont tendance à diffuser sur un mode pagétoïde sous l'épithélium des canalicules intra et extra lobulaires ainsi que des canaux galactophores de plus gros calibre. En fonction de l'importance de la prolifération on distingue [19] :

- ✓ L'hyperplasie lobulaire atypique
- ✓ Le carcinome lobulaire in situ

Il existe une classification des néoplasies lobulaires (Grading de Tavassoli) qui distingue 3 grades: LIN 1, LIN 2 et LIN 3; mais qui n'est pas validée cliniquement. [18, 20]

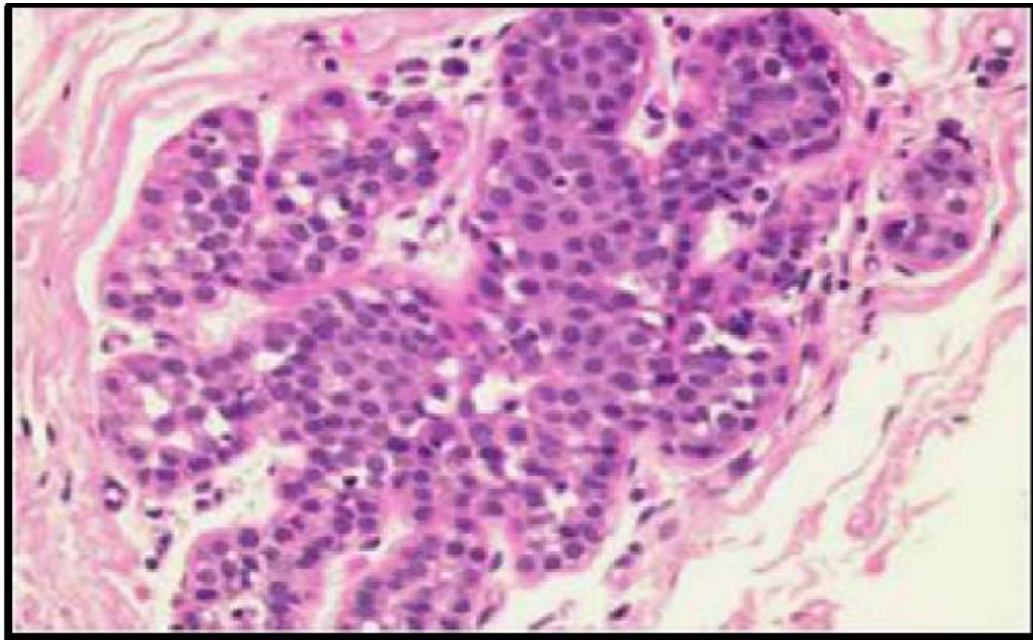
Tableau III : Classification des néoplasies lobulaires [17]

Grade		Equivalence
	Lobules de taille normale, acini non distendus, comblés totalement ou partiellement par des cellules monomorphes.	
LIN1	Lobules élargis, acini distendus et comblés par des cellules monomorphes mais séparés les uns des autres avec interposition de tissu conjonctif, quelques lumières résiduelles.	LILA
LIN2	Type 1. Lobules élargis, acini très distendus, comblés et confluent (macroacini), pas de lumières résiduelles, cellules monomorphes.	HIA
LIN3	Type 2. Cellules à noyaux pléomorphes ou cellules en bague à châton, quelques lumières résiduelles possibles Type 3. Nécrose tumorale présente	CLIS



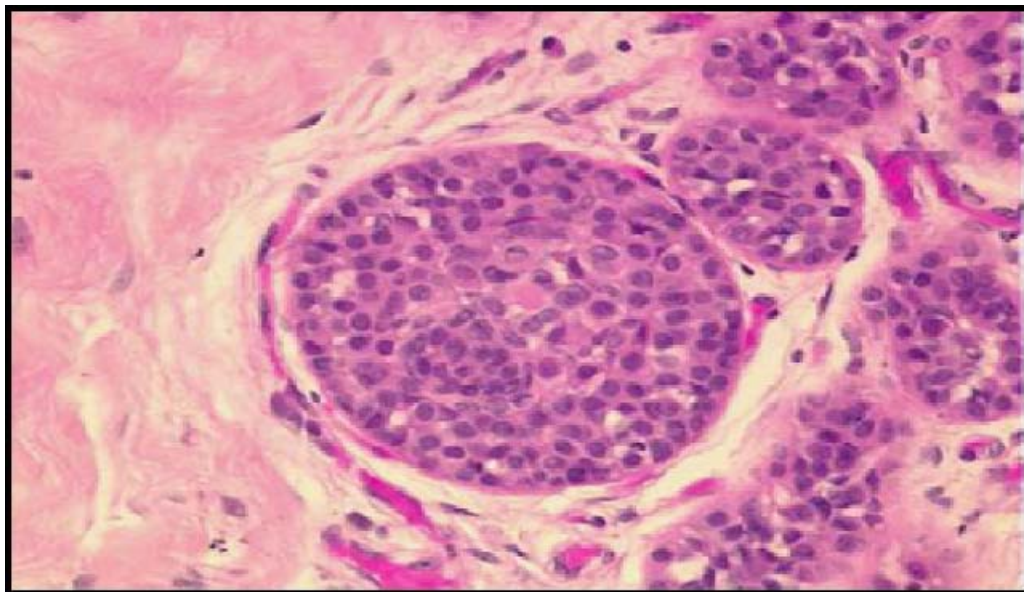
Les lobules sont de taille normale, les acini non distendus, comblés par des cellules néoplasiques monomorphes (coloration HPS)

Figure 25 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 1. [18]



Les lobules sont élargis, les acini distendus et comblés par des cellules néoplasiques
Monomorphes (coloration HPS)

Figure 26 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 2. [18]



Les acini sont très distendus, et totalement comblés par des cellules néoplasiques monomorphes
sans lumière résiduelle (coloration HPS).

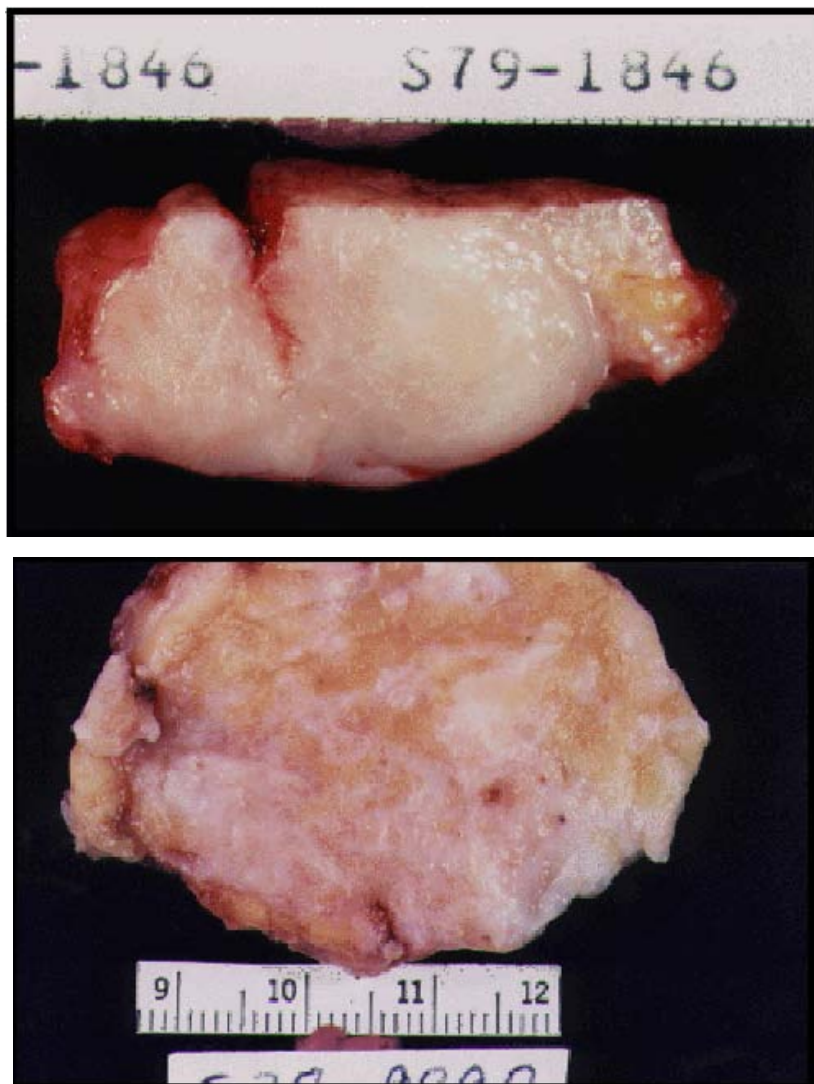
Figure 27 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 3. [18]

b. Carcinome lobulaire infiltrant :

C'est un carcinome infiltrant constitué de petites cellules régulières comparables à celle du carcinome lobulaire in situ, avec index mitotique bas. [17,21]

b.1. Macroscopie :

Lésion blanchâtre ou beige, mal délimitée ferme. Parfois graisse indurée, avec travées fibreuses séparées par des lobules graisseux de consistance ferme. [21]



Figures 28, 29 : Aspects macroscopiques du carcinome lobulaire infiltrant [21]

b.2. Microscopie :

Il est habituel de distinguer la forme classique du CLI et de ses variantes au nombre de 7: trabéculaire, tubulaire, solide, alvéolaire, en bague à chaton, histiocytoïde et pléomorphe. Toutes ont en commun un aspect cytologique correspondant à des cellules de petite taille ou de taille moyenne à noyaux très réguliers, rarement en mitoses. La forme classique accompagne le plus souvent les variantes du CLI.

Des lésions de carcinome lobulaire in situ sont retrouvées dans environ 60 % des cas. [20,21]

❖ *CLI classique : [17, 21]*

Dans sa forme classique, il est caractérisé par de petites cellules uniformes infiltrant isolément, ou en files indiennes, ou de manière concentrique autour des lobules siège de néoplasie lobulaire in situ (pagétoïde). Le stroma est abondant, fibreux dense, avec élastose péricanalaire et péri veineuse. Infiltrat lymphocytaire parfois marqué pouvant cacher le composant néoplasique. La composante in situ peut manquer dans 10 % des cas, présence fréquente de cellules en bague à chaton.

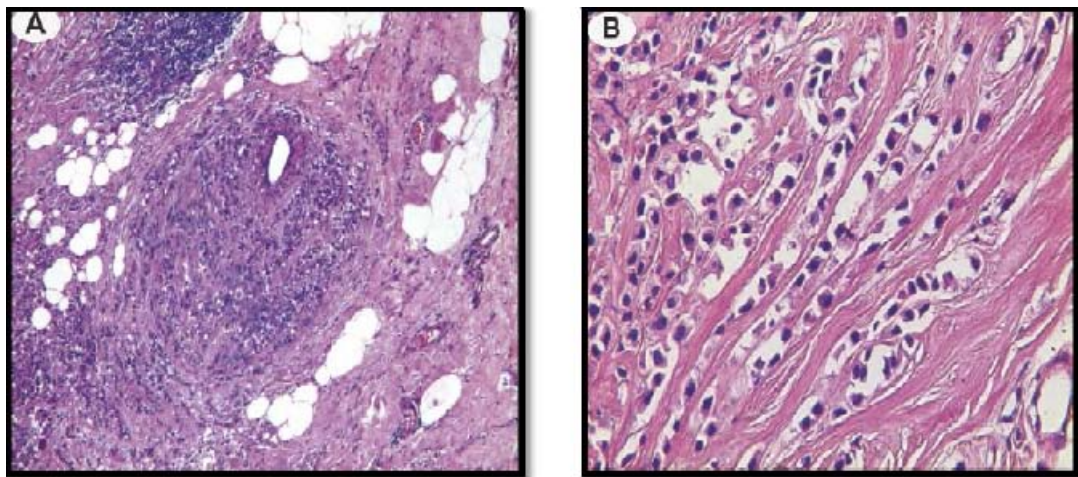


Figure 30 : Aspects microscopiques du CLI classique. [22]

(A : x40 ; B : x200)

❖ *Variantes :*

Les variantes architecturales du CLI : [18, 21]

- ✓ **Type massif (solide) :** plages cellulaires massives d'aspect pseudo lymphomateux.
- ✓ **Type alvéolaire :** petits îlots ronds rappelant le CLIS.
- ✓ **Type trabéculaire :** les travées sont plus épaisses que dans la forme classique avec deux à trois couches de cellules. Cette variante est rarement isolée.
- ✓ **Type tubulolobulaire** de Fisher : comportant des microtubes à lumière étroite dans un CLI par ailleurs typique ; cette forme n'est pas reconnue par tous les auteurs. [23, 24, 25]

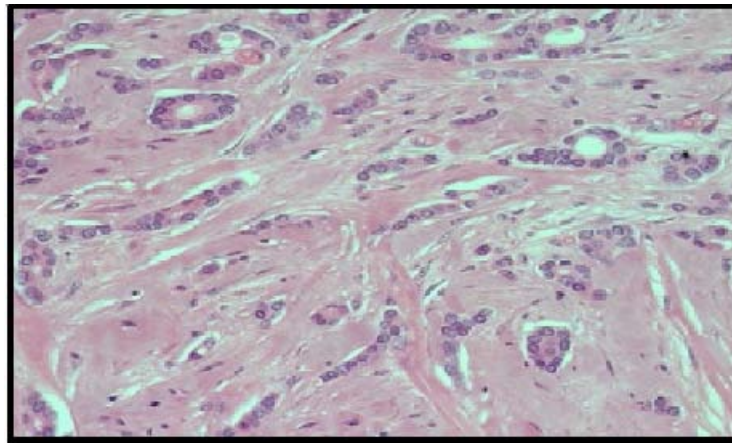


Figure 31 : Aspect microscopique du CLI de type tubulolobulaire. [26]

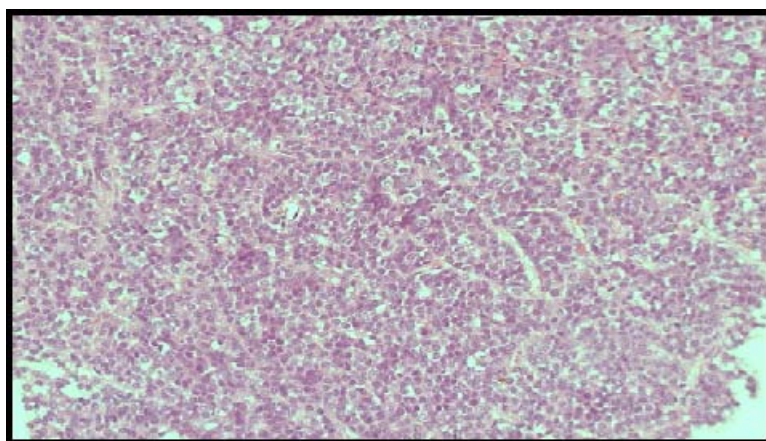


Figure 32 : Aspect microscopique du CLI de type solide. [26]

Les Variantes cellulaires du CLI :

- ✓ **Cellules histiocytoïdes** [27, 28, 29] : sa croissance diffuse de cellules tumorales à cytoplasme granulaire et spumeux abondant. elles peuvent simuler une tumeur à cellules granuleuses. Considérée comme variante du CLI avec différenciation apocrine.
- ✓ **Cellules en bague à chaton** [27, 30,31] : variété du carcinome lobulaire avec un nombre significatif de cellules accumulant de la mucine intra cytoplasmique. Il faut la distinguer du carcinome colloïde, même si parfois les 2 types coexistent.

La plupart des carcinomes en bague à chaton sont considérés comme des variantes du CLI, d'autres correspondent à un équivalent de linite plastique.

- ✓ **Le CLI pléomorphe** [32,33] : Forme agressive des femmes post ménopausées. L'architecture habituelle du carcinome lobulaire est observée. Par contre, les atypies cytonucléaires sont beaucoup plus marquées avec des noyaux irréguliers en taille fortement nucléolés, des cytoplasmes réduits et une activité mitotique accrue. E cadherine souvent négative. [34]

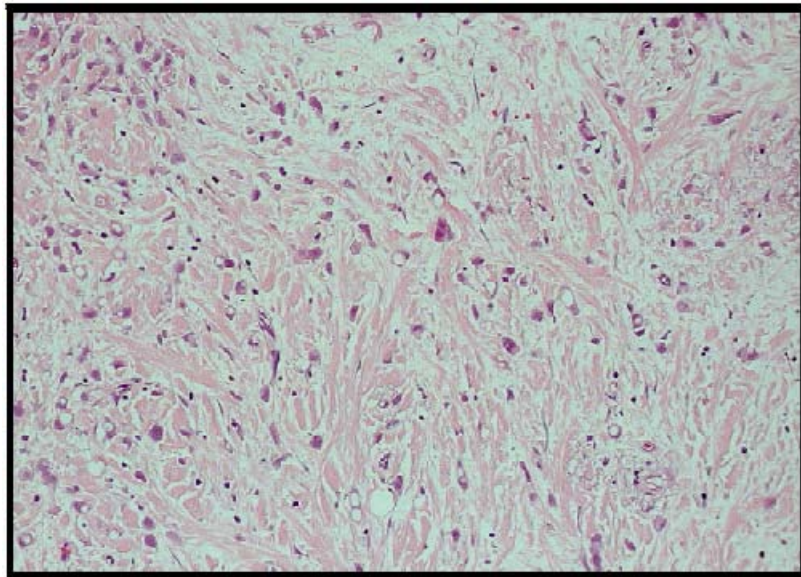


Figure 33 : Aspect microscopique du CLI de type pléomorphe. [26]

4.2. Immun histochimie :

L'immunohistochimie en pathologie mammaire a pris une place de plus en plus importante au cours des dernières années, elle apporte les paramètres indispensables de la définition du pronostic et fournit le statut de marqueurs prédictifs de réponse à des thérapeutiques ciblées ou cytotoxiques classiques [36,37].

Le CLI exprime des récepteurs aux œstrogènes dans 87,5% et des récepteurs à la progestérone dans 75% des cas [20, 38].

La majorité des carcinomes lobulaires invasifs classiques manque de surexpression de HER2, elle peut être vue dans moins de 1% des CLI. Cette surexpression se voit généralement dans la variante pléomorphe des carcinomes lobulaires. [39]

Les CLI montrent une perte complète de l'expression membranaire d'Ecadherine, ce qui peut constituer un outil de valeur dans le diagnostic des lésions de carcinome infiltrant de type canalaire ou lobulaire. [40, 41]

La cathepsine, positivité de 34bêtaE12, la P53 et la vimentine sont moins souvent retrouvées que dans le carcinome canalaire infiltrant. La GCDFP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein) est mise en évidence dans les CLI de type histiocytoïde ou pléomorphe. La cycline D1 est exprimée dans 80% des cas, sans amplification du gène. [20, 36]

4.3. Altérations génétiques :

Dans le carcinome lobulaire infiltrant, il existe une délétion du gène de la E cadherine en 11q22, qui est parallèle à la perte de la surexpression du gène en immunohistochimie. Cette protéine membranaire est impliquée dans l'adhésion cellulaire, ce qui explique en partie la perte de cohésion cellulaire observée dans les carcinomes de type lobulaire. [42, 43]

5. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition, 2010, et stade UICC :

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM".

- **Tumeur Primaire T :**

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- **Tis** : carcinome in situ
- **Tis (DCIS)** : carcinome canalaire in situ
- **Tis (CLIS)** : carcinome lobulaire in situ
- **Tis (Paget)** : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- **NB** : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- **T1a** : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- **T1b** : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- **T1c** : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- **T4a** : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- **T4b** : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- **T4c** : T4a + T4b
- **T4d** : cancer inflammatoire

- **Ganglions lymphatiques régionaux pN :**

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- **N0 (i-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- **N0 (i+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- **N0(mol-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain reaction)
- **N0(mol+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micro métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- **N1a** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.
- **N1b** : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- **Métastases à distance (M)**
 - **Mx** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
 - **M0** : absence de métastases à distance
 - **M1** : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC :

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

6. Grading histopronostique :

Il existe plusieurs modalités d'établissement des grades histopronostiques. Le plus courant en Europe est celui de Scarf–Bloom–Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis [37]. Ainsi modifié cette classification s'applique à toutes les formes de cancer invasif et prend en compte trois critères histologiques cotés de 1 à 3 : la différenciation tubulo–glandulaire de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et le compte des mitoses. [45, 46]

- La différenciation tubulo–glandulaire est appréciée sur la proportion de tubules, glandes présentes dans la tumeur :
 - ✓ score 1 : bien différencié (plus de 75% de la surface tumorale).
 - ✓ score 2 : moyennement différencié (10–75% de la surface tumorale).

- ✓ score 3 : peu différencié (moins de 10% de la surface tumorale).
- Le pléomorphisme nucléaire : les atypies nucléaires sont jugées sur la population cellulaire prédominante et non sur une zone plus atypique minoritaire.
 - ✓ Score1 : noyaux à la fois réguliers entre eux et dont la taille est inférieure à 2 fois la taille des noyaux des cellules normales.
 - ✓ Score3 : noyaux :
 - réguliers entre eux mais dont la taille est supérieure à 3 fois celle des noyaux des cellules normales.
 - ou irréguliers avec une variation de taille allant de 1 à 3 fois celle des noyaux des cellules normales.
 - ✓ Score 2 : tout ce qui est n'est ni 1 ni 3.
- Les mitoses : le comptage des mitoses doit se faire au grossissement (400x) dans la zone la plus mitotique et on doit compter 10 champs consécutifs.
 - ✓ Score 1 : 0 à 6 mitoses pour 10 champs.
 - ✓ Score 2 : 7 à 12 mitoses pour 10 champs.
 - ✓ Score 3 : plus de 12 mitoses pour 10 champs.

Le score total obtenu permet de distinguer :

- ✓ Grade I : scores totaux 3, 4, ou 5. (pronostic favorable)
- ✓ Grade II : scores totaux 6 ou 7. (pronostic moyen)
- ✓ Grade III: scores totaux 8 ou 9. (pronostic défavorable)

II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Incidence :

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Les carcinomes canaux infiltrants et les carcinomes lobulaires infiltrants représentent

Plus de 90% de l'ensemble des types histologiques du cancer du sein invasifs [47].

L'incidence du CLI est comprise entre 10% et 15%. [1, 2]. Les revues de la littérature ancienne ont montré que l'incidence du CLI était de 3 à 4,2%, il y a 30-40ans [48,49]. Elle a donc nettement augmenté et ce, essentiellement chez les femmes ménopausées.

Aux États-Unis, son taux est passé de 9,5 % en 1987 à 15,6 % en 1999 [50].

Une étude suisse a également montré une augmentation annuelle moyenne de 1,2% de l'incidence des CCI au cours de la période 1976-1999, contre une augmentation annuelle moyenne de 14,4% de l'incidence du CLI [51].

Cette hausse de fréquence a été également mise en évidence par notre étude avec une augmentation de l'incidence du CLI, de 3,51 % en 2014 à 1,50 % en 2015.

Il faut noter qu'il existe probablement un lien avec le traitement hormonal substitutif, en effet, ce dernier augmente le risque de survenue de cette affection par deux à trois [47, 50, 52, 53, 57]. L'échographie [54, 55] et l'IRM [54, 56] sont plus précises que la mammographie dans la détection des CLI, la plus grande disponibilité de ces outils de diagnostic, ainsi que l'amélioration des techniques histopathologiques, peuvent également contribuer aux changements du taux de détection des CLI, traduit par l'incidence croissante. [47, 57]

Pour Wasfi, aux Etats-Unis, le CLI représentait 10,5% de l'ensemble des cas de cancer du sein étudiés [58]. Dans les pays asiatiques, cette fréquence est estimée à 2,8% selon Jung en Corée du sud [59] alors qu'en France Sastre Garau [60] a retrouvé une fréquence de 6,5%.

Au Maghrebarabe, cette fréquence était de 5,4 %, selon Khlifi en Tunisie [61], lorsqu'au Maroc cette fréquence était de 8,54% dans l'étude d'El Alouani. [62]

Dans notre série, la fréquence du CLI était de 5,02 % de tous les cancers du sein.

Cette fréquence a nettement augmenté de 1,50% en 2014 à 3,51% en 2015, conformément aux données de la littérature.

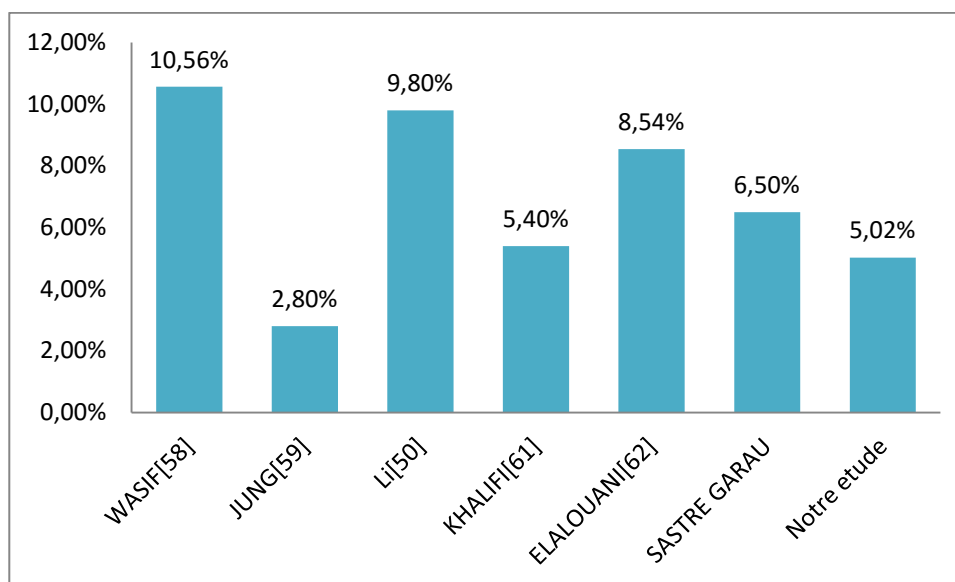


Figure 34: L'incidence du CLI selon les différentes séries.

2. Age :

La moyenne d'âge chez la femme atteinte de carcinome lobulaire infiltrant varie selon les auteurs. Plusieurs études ont montré que les patientes avec carcinome lobulaire infiltrant se présentent au moment du diagnostic avec un âge généralement plus avancé que les patientes avec CCI. [63, 64, 65]

Pour Wasif et al. , la moyenne d'âge était de 64,9 ans (51_78), ceci peut être expliqué soit par un taux faible de prolifération, ou par plus de difficultés à détecter le CLI [58].

Dans la population asiatique et selon l'étude de Jung et al. [59], les CLI touchent des femmes 10 à 20 ans plus jeunes, en effet l'âge moyen de survenue de ces tumeurs était de 48,4 ans.

Dans des études plus récentes, cette moyenne était de 58ans (45–69ans) selon Ciobanu et al. [22], et de 63 ans selon Fortunato et al. , avec une légère tendance des formes variantes à se développer chez les personnes âgées. [64]

Au Maghreb, cette moyenne était de 51 ans (31–86 ans) selon Khlifi en Tunisie [61], et de 50 ans (38–80) selon El Alouani au Maroc. [62]

Dans notre série, l'âge moyen de survenue du CLI était de 49,8 ans avec des extrêmes allant de 40 à 79 ans et la tranche d'âge 40–50 ans était la plus touchée avec un taux de 50,7%.

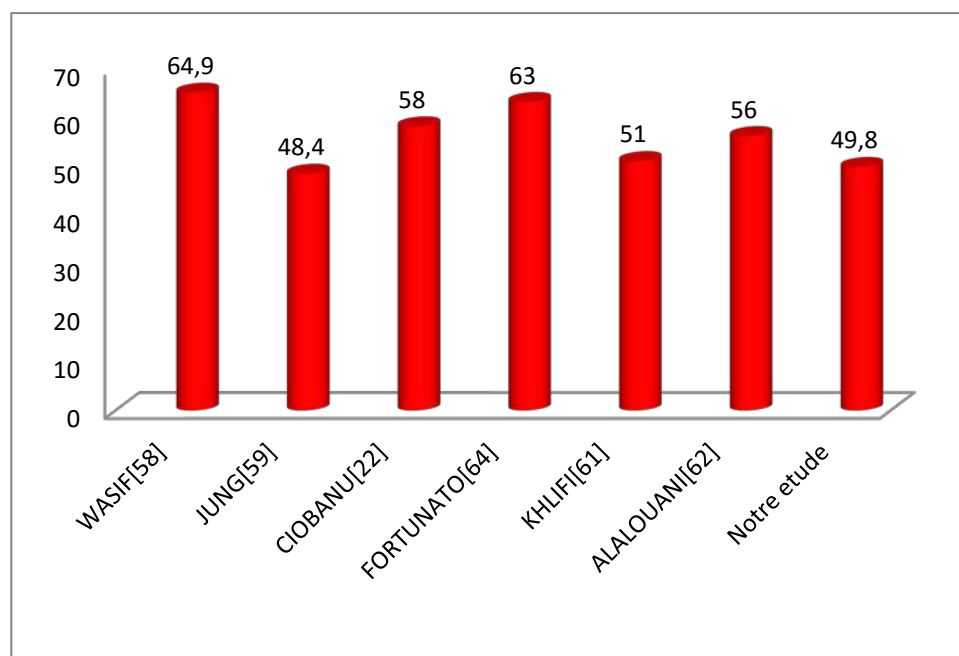


Figure 35: Age moyen des patientes ayant un CLI selon les différentes études.

3. Le sexe :

Le carcinome lobulaire chez les hommes est extrêmement rare en raison de l'absence des lobules et des acini au niveau du tissu mammaire de l'homme. [66]

Toutefois, quelques lobules peuvent être rarement observés chez l'homme.

Deux cas de carcinome lobulaire infiltrant chez l'homme ont été rapportés, malgré l'absence de composante lobulaire in situ, le diagnostic de carcinome lobulaire infiltrant a été retenu vu l'aspect histologique caractéristique et la négativité E-cadhérine dans la tumeur. [66, 67]

L'évolution locale est souvent plus rapide que chez la femme vu le petit volume de la glande. la survie globale à 5ans est d'environ 60%, inférieure à celle de la femme. [68]

Dans notre étude, aucun cas n'a été constaté.

4. Facteurs de risque :

4.1. Parité et statut hormonal :

Les trois moments qui ont un impact important sur l'incidence du cancer du sein sont l'âge des premières règles, l'âge de la première grossesse menée à terme et l'âge de la ménopause.

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles surviennent tôt plus le risque augmente [69,70], mais l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants.

Dans notre étude, on n'a pas pu étudier ce facteur, puisque l'âge des premières règles n'a été précisé chez aucune des patientes.

Les données de la littérature sont unanimes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants, un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans [71, 72,73]. En effet, la grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes [74].

L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait en revanche liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà

existants selon une étude menée par LAMBE et al. [75], cette situation a été retrouvée seulement chez une patiente dans notre série.

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeune, semble également avoir un rôle protecteur [74]. Dans notre série, les résultats sont discordants avec les données de la littérature, la nulliparité ne représente que 40 %, alors que le taux de multiparité est de 60 %.

Concernant l'âge de la ménopause, un âge tardif expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause [76,77].

Dans notre série, 75 % des patientes étaient ménopausées. L'âge de la ménopause était compris entre 45 et 55 ans avec une moyenne de 46,7 ans. 23,5% des femmes ont été ménopausées avant 46 ans, mais 17, 6% des femmes l'ont été à 50 ans ou plus.

4.2. L'allaitement :

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur.

Rosero-Bixby [78] rapporte une diminution du risque pour la durée de l'allaitement, chaque 12 mois supplémentaires réduit en moyenne le risque de 8%.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogenèse mammaire [79,80], il faut noter également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires, ce qui pourrait expliquer pour Henderson [81] un rôle protecteur.

Dans notre série, 70 % des femmes ont allaité leurs enfants, avec une durée moyenne de 20 mois.

4.3. Traitement hormonal substitutif :

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que le risque relatif du carcinome lobulaire infiltrant, par rapport au carcinome canalaire infiltrant est particulièrement affecté par le

traitement hormonal substitutif (THS) chez les femmes ménopausées, avec approximativement un doublement du risque de survenue du CLI [82, 83, 84,85].

Ces études ont montré que le risque de survenue du CLI augmente avec l'augmentation de la durée d'utilisation du THS, mais elles ont été limitées par le faible nombre de femmes ayant un CLI et aucun d'entre eux n'a pu évaluer l'impact d'une prise de THS pendant une très longue durée.

L'existence d'un risque de CLI selon les différents schémas d'administration du THS a été également rapportée. Selon Chen [84], les deux schémas d'administration continue ou séquentielle sont associés à un risque accru de CLI, tandis que dans l'étude de Daling [85], seule la prise continue de THS a été associée à une augmentation du risque.

Il est intéressant de noter qu'aux Etats-Unis, il ya eu une augmentation simultanée de l'utilisation du THS et du taux d'incidence du CLI, ce qui appuie l'hypothèse que le THS augmente le risque de survenue du carcinome lobulaire infiltrant. [86,87]

Cette hypothèse n'est pas étayée par notre étude où aucune patiente n'a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif.

4.4. Antécédents personnels de mastopathie bénigne :

Les antécédents de pathologie bénigne du sein à type de mastose fibrokystique ou d'hyperplasie lobulaire et surtout les mastopathies prolifératives et atypiques s'accompagnent d'une augmentation du risque de cancer du sein.

Dupont et Page dans une série de 1835 patientes [88] ont montré que l'adénofibrome était un facteur de risque de survenue de cancer du sein à long terme. Ces cancers peuvent être de tout type, canaux ou lobulaires, infiltrants ou "in-situ".

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.

4.5. Antécédents familiaux :

Les femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale soient 20 à 30 % [89], mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [90]. La localisation du gène *BRCA1* sur le chromosome 17 et la localisation de *BRCA2* sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène *P53* dans le syndrome de Li-Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. [91]

Le CLI est associé dans 6 à 17 % des cas à des antécédents familiaux de cancer du sein [92]. Plusieurs auteurs indiquent une augmentation de la fréquence du carcinome lobulaire associée à des antécédents familiaux, surtout maternelles [93,94].

Cependant, Anderson [95] n'a pas jugé cette lésion fréquente dans les familles ayant plusieurs parents atteints. Selon l'étude menée par Rosen et al. , les patientes étaient plus susceptibles d'avoir un carcinome lobulaire, si une sœur était traitée pour cancer du sein. [92]

Pour Khlifi, [61] 8,1 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, alors que pour El Alouani [62] ce taux est de 14%.

Dans notre série, 25 % des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein.

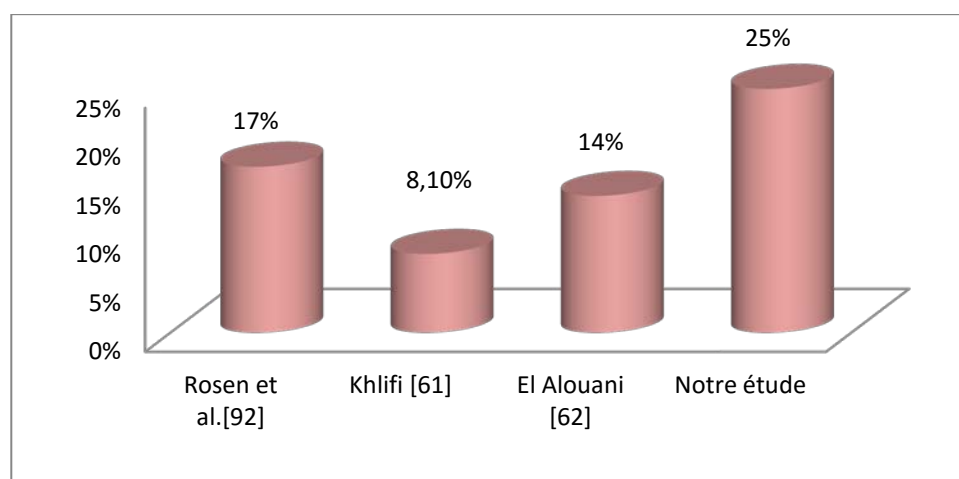


Figure 36 : les antécédents familiaux du CLI selon les différentes études.

4.6. Antécédents de carcinome lobulaire in situ :

Les carcinomes lobulaires in situ sont des tumeurs qui sont généralement découvertes de manière fortuite à l'occasion de la biopsie d'une zone mastosique ou devant des micro calcifications qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques. Cette tumeur survient deux fois sur trois avant la ménopause et représente 1 à 8 % des cancers du sein. Cette lésion est considérée par certains comme un simple marqueur de risque d'un cancer ultérieur, pour d'autres comme un stade de transition vers la survenue d'un cancer infiltrant. [96]

En faveur de cette dernière hypothèse, on note que l'âge de survenue du cancer lobulaire in situ est généralement situé entre 44 et 57 ans, 5 à 15 ans avant l'âge du cancer invasif, alors que les cancers lobulaires infiltrants associés aux cancers in situ sont retrouvés vers l'âge de 54 ans. En faveur d'un simple marqueur de risque milite le fait que l'évolution vers l'invasion n'est pas obligatoire, que le cancer infiltrant ultérieur est parfois canalaire et que le risque touche les deux seins.

Les données de biologie moléculaire actuelles plaident en faveur d'un état précancéreux non obligatoire. En cas de biopsie-exérèse seule et de suivi ultérieur, on note suivant les séries et le recul de celles-ci de 10 % à 25 % de cancers infiltrants ultérieurs [97,98], la survenue est tardive, parfois plus de 15 ans après la biopsie initiale.

Selon une étude menée par Gomes et al. [99], la fréquence des carcinomes invasifs associés à une néoplasie lobulaire était de 45,6%. Ils ont également noté l'existence d'un lien étroit entre le carcinome lobulaire infiltrant et la néoplasie lobulaire (33,3%).

Dans notre étude, aucune patiente n'avait un antécédent de carcinome lobulaire in situ, mais au moment du diagnostic il était associé aux CLI dans 58,82% des cas.

III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation peut être plus ou moins long et diffère selon les cas.

Ce délai était de 7,8 mois en moyenne pour Khlifi [61], et 7 mois pour ElAlouani [62].

Quant à nos patientes, elles ont consulté dans un délai moyen de 11.65 mois avec des extrêmes de 15 jours à 60 mois, et seulement 17,64 % de ces patientes ont consulté avant 3 mois. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature on constate que nos patientes ont consulté dans un délai plus long que celles des autres séries. Ce retard de la première consultation explique le diagnostic de nos patientes austade souvent avancé. (TableauIV)

Tableau IV: Le délai d'évolution du CLI selon les différentes séries.

Les études	Le délai d'évolution
Khlifi [61]	7,8 mois
El Alouani [62]	7 mois
Notre étude	11,65 mois

2. Symptomatologie révélatrice :

Cliniquement, le CLI se traduit souvent par une masse mal limitée, assez volumineuse, difficilement palpable, aux contours mal définis, ressemblant parfois à une zone de consistance mastosique.

Il peut exister une rétraction du mamelon ou de la peau. Dans quelques cas, il s'agit d'une simple tension ou d'une nodularité fine et diffuse du sein, il est asymptomatique dans 20% des cas.

Le caractère pauci symptomatique du carcinome lobulaire peut expliquer son diagnostic souvent tardif. [63,100]

Dans la majorité des cas, le carcinome lobulaire est diagnostiqué par la découverte fortuite d'un nodule du sein par la patiente. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein [101].

Dans l'étude effectuée par Cao et al. [102] la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'une tumeur dans 84,9%, ou écoulement mamelonnaire dans 1,9%, alors que 13,2% des patientes ne présentaient que des micro calcifications mammographiques.

Selon Khlifi [61], l'autopalpation d'un nodule du sein constituait le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 87,8 %, de même pour El Alouani [62] avec un taux de 80 %.

Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent des CLI, avec un taux de 80 %, conformément aux données de la littérature.

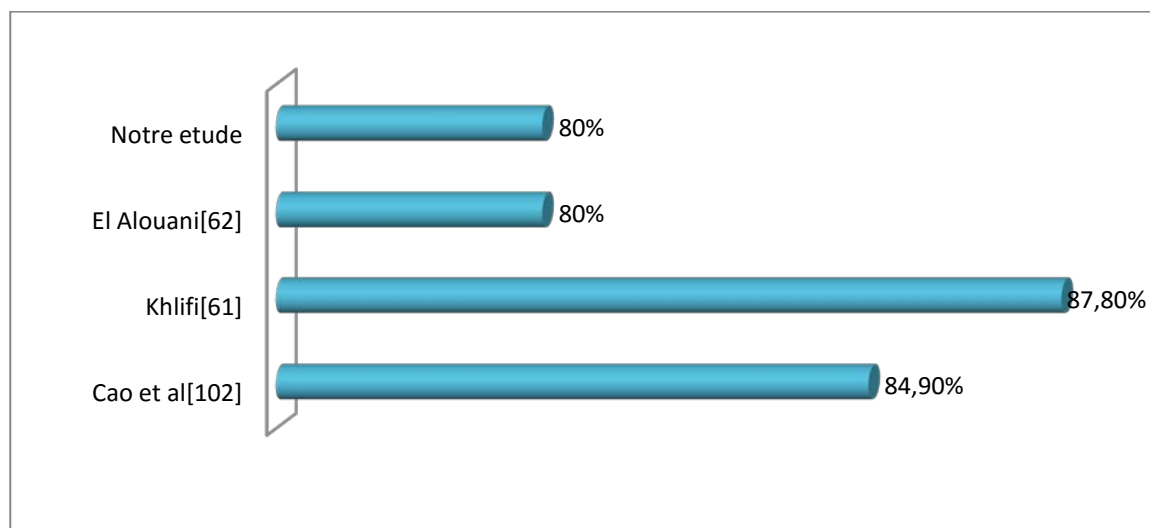


Figure 37: L'autopalpation d'un nodule du sein selon les différentes séries.

3. Siège de la tumeur:

Pour la majorité des auteurs, le carcinome lobulaire se localise souvent au niveau du sein gauche. Pour Wasif et al. [58] et Molland et al [101] la tumeur siège au niveau du sein gauche respectivement dans 50,9% et 51,09% des cas.

Dans notre série, le siège de la tumeur était dans 60 % du côté droit.

Les CLI sont connus pour être souvent bilatéraux par rapport aux autres cancers du sein [63,101]. Cette bilatéralité peut être simultanée ou secondaire. Plusieurs auteurs ont constaté une incidence élevée des tumeurs controlatérales chez les patientes atteintes de CLI [64, 103,104,105,106].

Arpino et al.[63] ont retrouvé un cancer du sein controlatéral dans 20,9% des CLI contre 11,2% des CCI . Polednak et al. [107] ont étudié quant à eux 300 patientes atteintes de cancer du sein bilatéral synchrone, en les comparant à 13 495 patientes atteintes de cancer du sein unilatéral, ils ont retrouvé que les carcinomes lobulaire sinfiltrants étaient significativement plus fréquents dans les formes bilatérales que dans les formes unilatérales du cancer du sein.

Dans une étude similaire en Italie à propos de 143 cancers du sein bilatéraux synchrones, Intra et al. [108] ont également retrouvé que les CLI étaient plus fréquents dans les formes bilatérales (15,5%).

Dans une analyse rétrospective de 239 patientes atteintes de CLI, ayant subi une mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein unilatéral au stade précoce, Goldflam et al.[109] ont détecté 49 lésions à risque modéré ou élevé ou carcinome invasif dans le sein controlatéral. Ainsi, le CLI peut être considéré comme un déterminant important de la présence d'une tumeur du sein controlatéral.

Dans notre étude, conformément aux données de la littérature, la localisation bilatérale de la tumeur a été retrouvée chez 2 patientes soit 10%.

Si l'on considère, le siège tumoral du CLI au niveau mammaire selon les différents quadrants pouvant être atteints, on note selon plusieurs auteurs que le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint.

Pour Dedes [106], le CLI siège au niveau du quadrant supéro -externe dans 37% des cas, ce taux est de 36,7% pour Wasif [58].

La deuxième localisation est la zone rétromamelonnaire, suivie par le quadrant supéro-interne [106]. En outre, le carcinome lobulaire infiltrant a une légère tendance à siéger au niveau de la région centrale, par rapport au carcinome canalaire.

Dans notre série, la tumeur siège le plus souvent au niveau de la jonction des quadrants supérieurs avec un taux de 50 %, suivie du quadrant supéro-externe dans 35 %. (TableauV)

Tableau V: Le siège du CLI dans les différentes séries.

Etudes	Côté gauche	Côté droit	Bilatéralité	Quadrant supéro externe
Wasif et al.[58]	50 ,9%	–	–	36,7%
Molland et al.[101]	50,9%	–	–	–
Arpinoet et al.[63]	–	–	20,9%	–
Polednak et al.[107]	–	–	10%	–
Intra et al.[108]	–	–	15,5%	–
Goldflam et al.[109]	–	–	20,5%	–
Dedes [106]	–	–	–	37%
Notre étude	–	60%	10%	35%

4. Taille de la tumeur :

En termes de taille de la tumeur, le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé par une taille tumorale volumineuse au moment du diagnostic. Cela serait expliqué par le fait que les CLI ont une réaction stromale moins marquée, voire absente, à l'origine d'une infiltration insidieuse de la glande mammaire sans élaboration de masse tumorale, ce qui rend la lésion impalpable et invisible, à la fois cliniquement et à la mammographie. [60,63,101]

Un grand nombre d'auteurs ont rapporté, l'existence d'une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic des carcinomes lobulaires, par rapport aux carcinomes canaux. Arpino et al. [63] ont analysé 4140 cas de CLI et 45169 cas de CCI : 54% des patientes ayant un CLI avaient une taille tumorale supérieure à 2 cm contre 49% dans les CCI, parmi lesquels 14% des CLI avaient une taille supérieure à 5cm contre 9% seulement des CCI.

Les résultats de l'étude de Pestalozzi [110] rejoignent ceux d'Arpino [63], une taille supérieure à 2 cm a été retrouvée dans 55,1% des cas.

Dans notre série, on note une prédominance des tailles supérieures à 5 cm avec un taux de 32 %, et une taille tumorale moyenne de 4,7 cm.

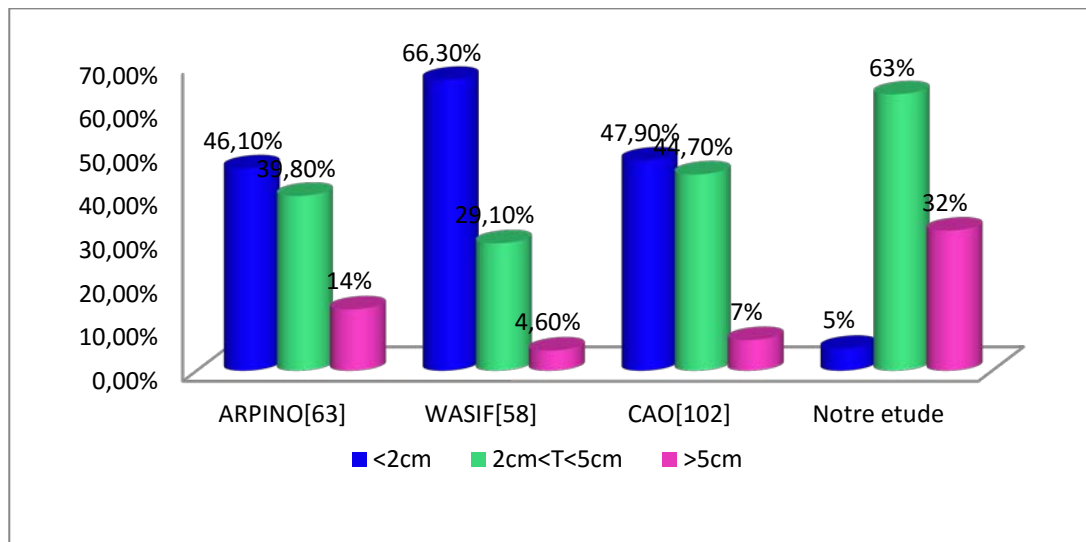


Figure 38: Taille du nodule dans les différentes séries.

5. Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire axillaire est considérée comme l'un des principaux prédicateurs de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein invasif.

La survie des patientes diminue avec l'augmentation du nombre des métastases ganglionnaires.

Le nombre de ganglions lymphatiques atteints est également utilisé pour prendre des décisions de traitement adjuvant. Bien que les carcinomes lobulaires infiltrants ont tendance à être diagnostiqués à un stade plus avancé que les carcinomes canaux, devant les problèmes diagnostiques décrits ci-dessus, et malgré la grande taille des CLI, il a été observé que le taux d'envahissement ganglionnaire lymphatique est le même ou même légèrement inférieur par rapport au carcinome canalaire infiltrant [63,111,112].

Selon KHLIFI et El Alouani [61,62] des adénopathies axillaires homolatérales (N+) étaient retrouvées respectivement dans 45,9% et 51,66% des cas.

Dans notre étude, l'atteinte des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires homolatérales mobiles chez 15 % des patientes.

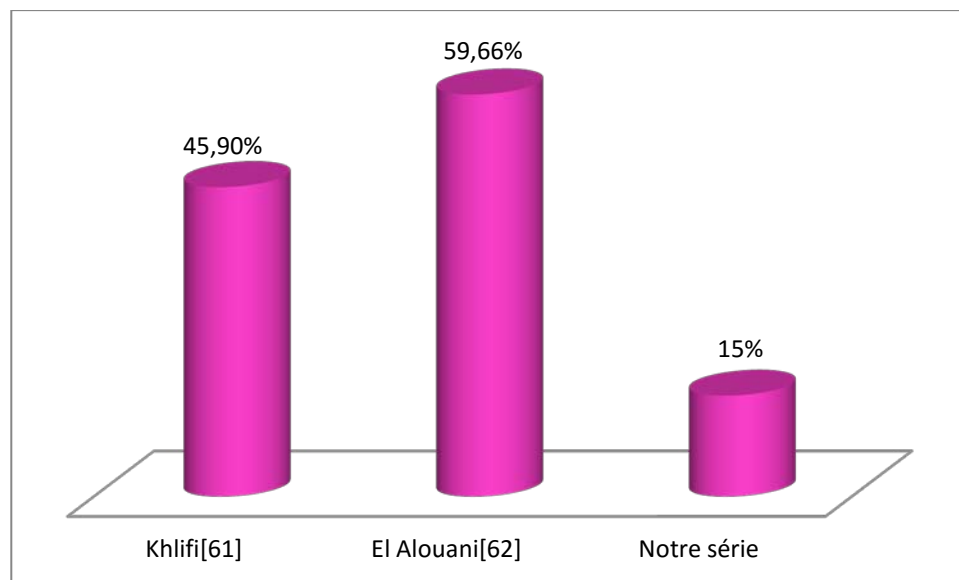


Figure 39 : Atteinte ganglionnaire dans les différentes séries.
(ADP axillaires homolatérales)

6. Stade au moment du diagnostic :

Le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport aux formes avancées. La taille tumorale, paramètre principal de la classification TNM est directement liée à l'état métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5ans.

Dans notre étude, un stade précoce (T1) n'a été retrouvé chez aucune des patientes, alors qu'il était retrouvé dans 46 à 52 % dans les séries d'Arpino et al. [63] et de Molland et al. [101]. Un stade T4 a été retrouvé chez 5 % des patientes de notre série, ce taux varie dans la littérature entre 6,5% et 14 % [60, 63,101].

Le retard de la première consultation et le manque de sensibilisation contre cette maladie, constituent des explications supplémentaires du diagnostic au stade souvent avancé dans notre contexte.

IV. ÉTUDE PARACLINIQUE :

1. Mammographie :

Examen essentiel, réalisé dans les 10 premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complémentée par des clichés centrés agrandis.

Plusieurs études ont été décrites concernant l'apport de la mammographie dans le CLI [113,114,115,116]. Toutes ont mentionné la difficulté particulière de détection de cette variété histologique, rendant le dépistage mammographique plus aléatoire.

Il a été rapporté que la sensibilité de la mammographie en matière de carcinome lobulaire du sein se situe entre 57% et 81% [113,117,118] et le taux de faux-négatifs oscillant généralement dans la littérature entre 19% et 43 % [114,119,120].(Tableau VI)

Tableau VI: Taux de faux négatifs à la mammographie.

ETUDES	Nombre de CLI	Taux de faux négatifs (%)
Le Gal et al. , 1992 [118]	341	43
Krecke et Gisvolat et al. , 1993 [114]	184	19
Helvie et al. , 1993 [113]	52	8
Boetes et al . , 2004 [121]	36	14

Les caractéristiques histologiques peuvent expliquer pourquoi des carcinomes lobulaires invasifs peuvent être mammographiquement latents, même à un stade avancé.

L'assise unique de cellules tumorales et l'absence fréquente de stroma réaction expliquent la plupart des lésions « occultes » en mammographie. De même, les cellules se trouvant souvent à distance des épithéliums canalaire et lobulaire, les nécroses intraluminales sont plus rares expliquant la moindre fréquence des micro calcifications.[122]

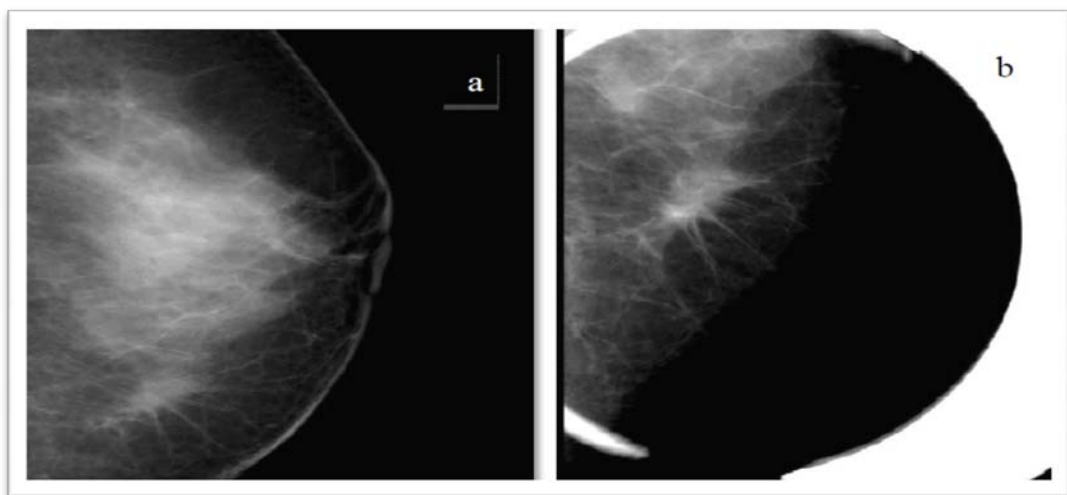
Les aspects mammographiques les plus fréquemment rencontrés en cas de carcinome lobulaire infiltrant sont :

➤ *Masse spiculée à centre dense : (figure 40)*

C'est la présentation la plus fréquente de la lésion (60 % des cas dans la série d'Evans) [123]. La masse opaque dense à bords irréguliers, à plus ou moins longues spicules, traduit dans ces cas une lésion d'évolution plus lente, avec une stroma réaction plus marquée. Sous cette forme, le CLI ne présente aucune caractéristique permettant de le distinguer du cancer canalaire infiltrant (CCI). [118,115]

➤ *Masse spiculée à centre non dense (figure 41) :*

Cet aspect, qui peut en imposer pour un centre prolifératif d'Aschoff est plus souvent rencontré dans les carcinomes lobulaires que dans les canaux. [118]



a : Masse dense spiculée des quadrants inférieurs du sein.
b : Cliché mammographique centré et agrandi.

Figures 40, 41: Aspects mammographiques du CLI. [118,115]

➤ *Distorsion isolée de l'architecture : (Figure 42)*

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. [124]

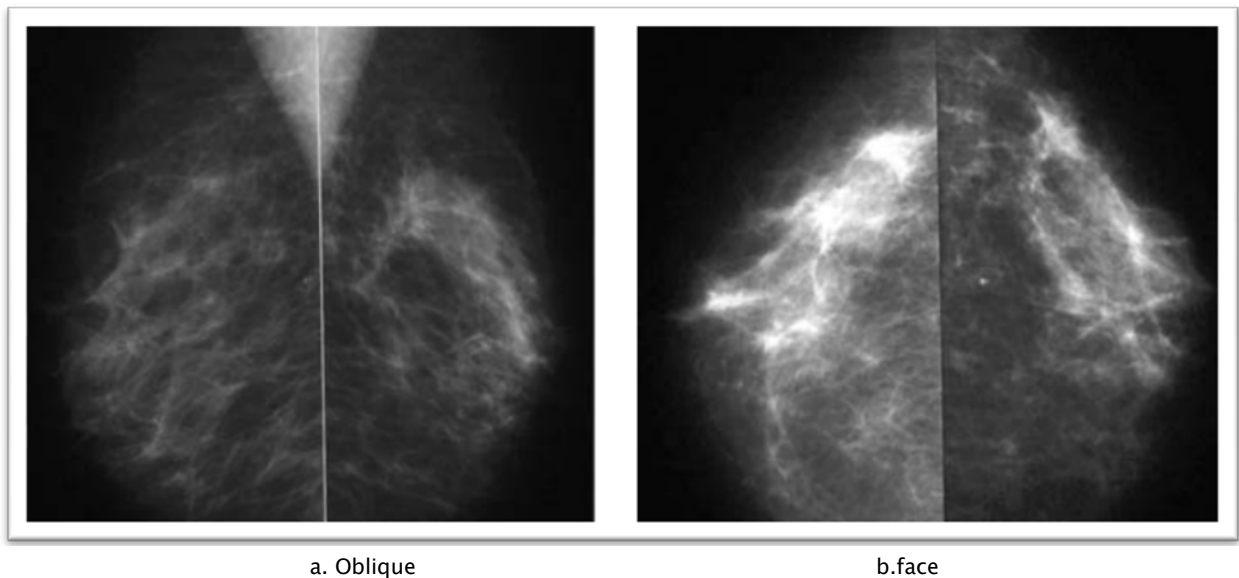


Figure 42: Distorsion architectural en projection
du quadrant supéro-externe gauche classification ACR4

➤ *Asymétrie focale de densité :*

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.[122,124]

➤ *Masse peu dense sans caractère spécifique dans un sein de faible densité :*

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.[113,124]

➤ *Multifocalité : (Figure 43)*

Une des particularités du CLI est sa tendance à la multifocalité. À l'histologie, on retrouve des agrégats cellulaires multiples au sein du stroma conjonctif péri-lobulaire.

Dans une série de 130 CLI, Tot et al. [125] retrouvent 49 % d'atteinte unifocale, 12 % d'atteinte multifocale et 28 % d'infiltration diffuse, cette dernière forme étant de très mauvais pronostic.

Dans notre série, 2 patientes ont présenté des lésions bifocales et multifocales.

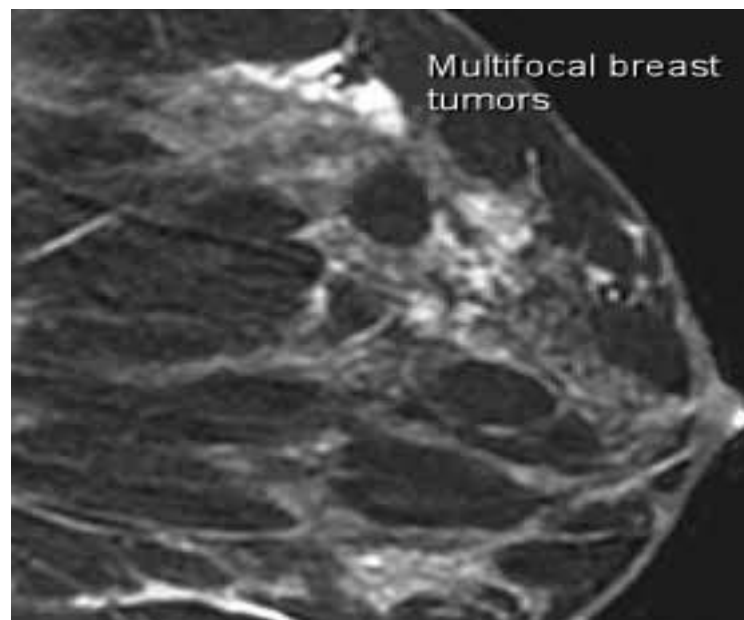


Figure 43 : Multifocalités des lésions.

➤ *Micro calcifications : (Figure 44 ,45)*

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. Il s'agit alors le plus souvent d'éléments ronds, ou punctiformes voire poudreux, polymorphes.[124]

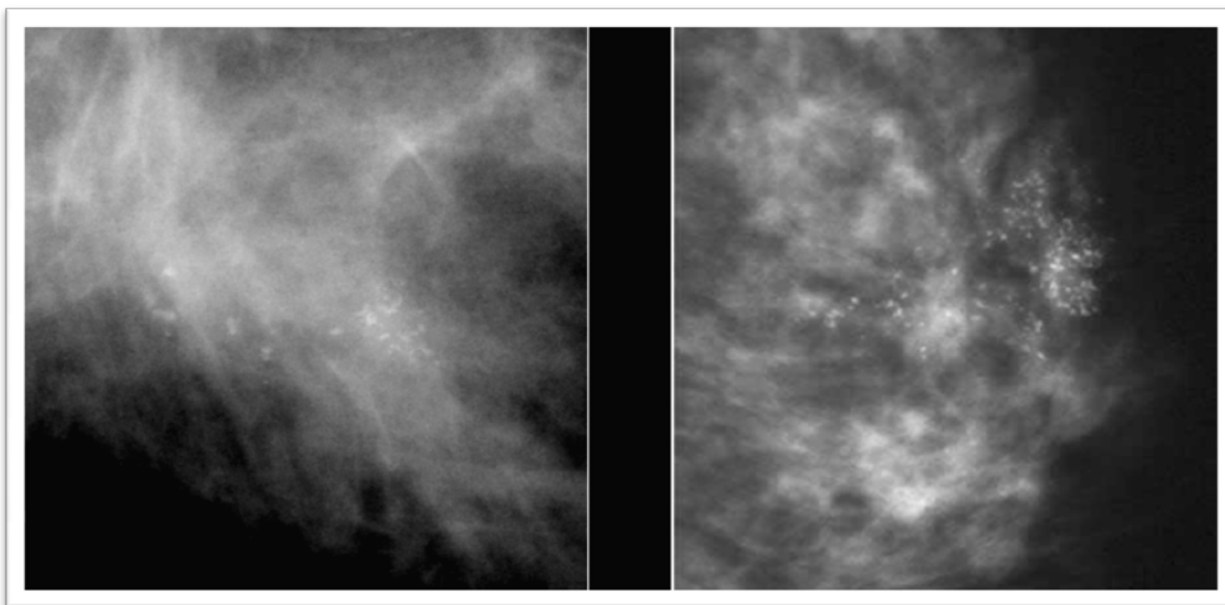


Figure 44: Foyers de microcalcifications polymorphes.

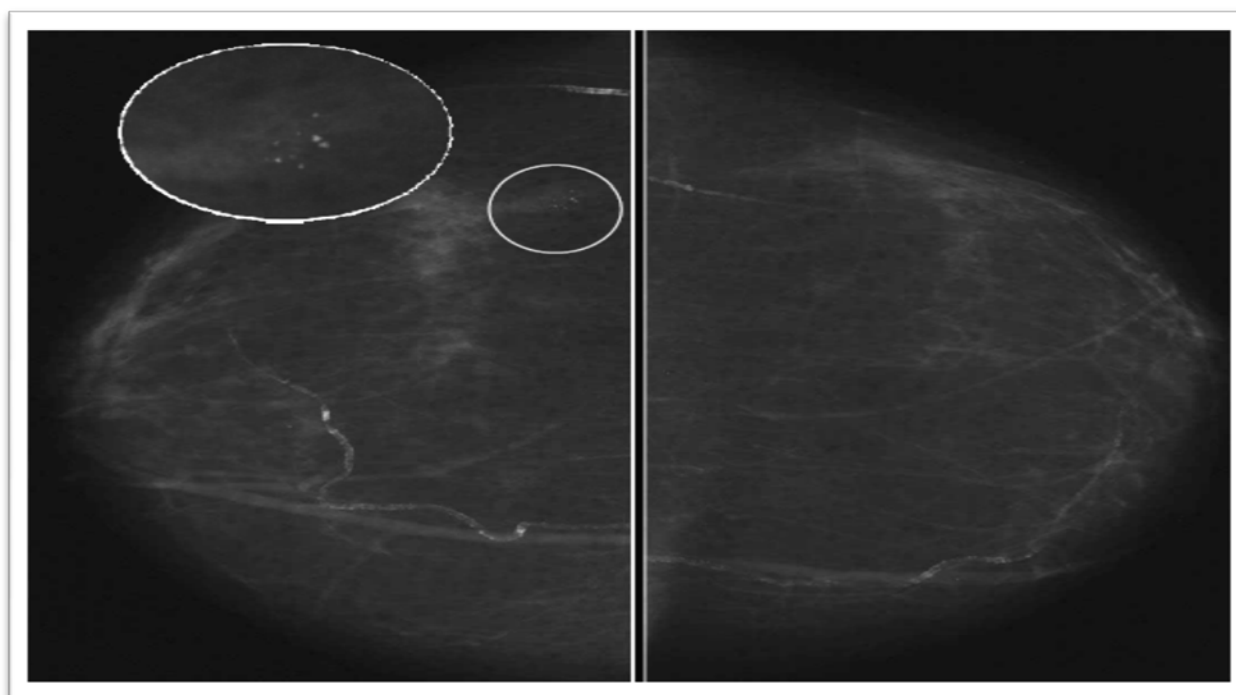


Figure 45: Microcalcifications rondes.

Dans notre étude, la mammographie a objectivé des micro calcifications chez 40 % des malades.

➤ *Modifications cutanées :*

Elles ont été rapportées dans certaines séries [118,126] : épaissement cutané ,diminution progressive de la taille du sein. Cet aspect serait corrélé à une masse de grande taille, et de mauvais pronostic.

Dans notre série, une rétraction cutanée et mamelonnaire a été retrouvée chez 41,17 % des malades, alors qu'un épaissement sous cutané a été objectivé dans 30 % des cas.

➤ *Mammographies occultes :*

Les résultats sont très variables, jusqu'à 50 % des cas dans certaines séries [127].

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 BIRADS).

L'échographie s'avère alors positive dans 80 à 90 % des cas [127]. 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.

La taille mammographique sous-estime généralement la taille histologique des carcinomes lobulaires infiltrants. Yeatman [128] a, en effet, mis en évidence que celle-ci était, en moyenne inférieure de 1 cm à la taille retrouvée à l'histologie.

Dans notre série, la mammographie a été réalisée chez 18 patientes. Elle a objectivé une opacité suspecte de malignité chez la totalité de ces patientes, le plus souvent sous forme d'une masse spiculée à bords irréguliers.

Dans le tableau ci-dessous nos résultats sont comparés à ceux de la littérature.

Tableau VII : Aspects mammographiques du CLI.

Etudes	Opacité suspecte(%)	micro calcifications	Asymétrie focale de densité	Distorsion isolée	Négatifs	Autres signes
Evans[12]	60	11	9	20	–	–
Uchiyama[129]	38	20	16	16	2	8
Weinstein[127]	30	–	5	10	48	7
Albayarak, ZK[130]	42	13	29	–	29	–
Hillern[119]	53	–	4	16	16	7
Le Gal [118]	50	–	19	18	–	12
Notre etude	100	40	–	–	–	43 ,75

2. Echographie mammaire :

L'échographie est un examen de complément indispensable à la mammographie et l'examen clinique pour l'évaluation des lésions mammaires. Elle permet de redresser le diagnostic en montrant une masse tumorale ou une anomalie suspecte, comme elle permet d'effectuer des biopsies, et des ponctions écho guidées permettant d'accroître la rentabilité diagnostique.

La sensibilité de l'échographie pour la détection des carcinomes lobulaires infiltrants est supérieure à celle de la mammographie, avec une sensibilité allant de 68% à 98%.

Il a été démontré que l'utilisation de l'échographie comme complément à la mammographie améliore significativement la détection des CLI.

Butler [131] et ses collègues ont examiné 81 lésions invisibles sur la mammographie, ils ont ensuite constaté que 87,7% des lésions étaient facilement décelable à l'échographie. Elle peut toute fois être prise à défaut dans un certain nombre de cas (12 % dans la série de Butler) notamment dans les lésions infiltratives diffuses: l'écho texture apparaît alors hétérogène localement, en regard d'un secteur d'induration clinique, sans réelle masse individualisable [131].

Il peut alors s'agir du seul signe visible, la mammographie étant occulte par ailleurs.

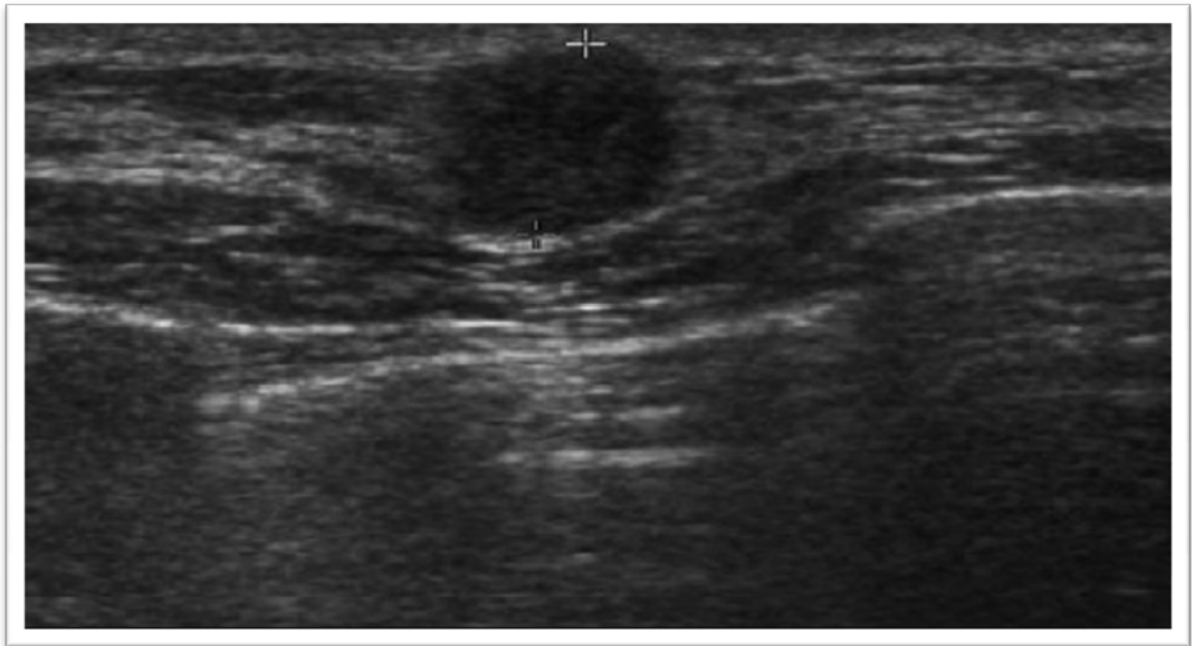
Il existe donc une grande hétérogénéité dans les résultats publiés concernant l'intérêt de l'échographie [132,133], traduisant bien le caractère opérateur-dépendant de la méthode, selon également, le plateau technique disponible. [123].

L'échographie peut fournir une valeur plus précise de la taille d'une masse que la valeur fournit par la mammographie ou l'examen clinique. Berg [134] a trouvé que l'échographie permet une détermination précise de la taille tumorale entraînant un changement de la prise en charge chirurgicale chez 18% des patientes. Il semble que la taille moyenne du CLI soit significativement supérieure à celle du CCI : 20 mm contre 15 mm [135].

L'échographie joue également un rôle essentiel dans le diagnostic préopératoire des adénopathies axillaires en identifiant les ganglions lymphatiques ayant des caractéristiques morphologiques suspectes. Selon Berg et moon, l'échographie est plus performante que la mammographie dans l'identification de la multicentricité et la multifocalité, elle est donc particulièrement utile dans le bilan des patients atteints de CLI [134 ,136,137].

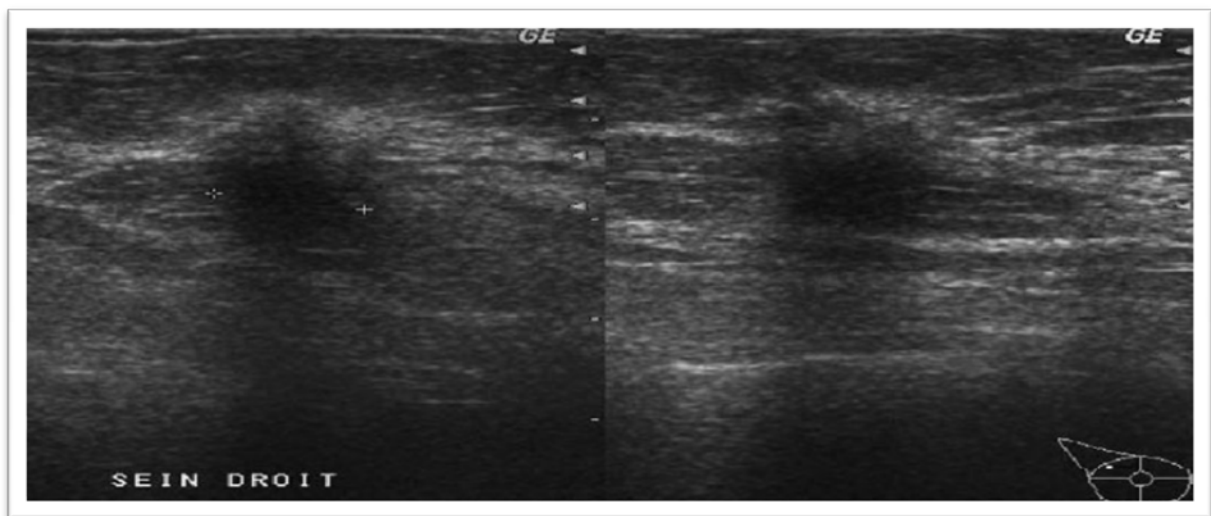
Les aspects échographiques les plus fréquemment retrouvés dans les CLI sont des masses hypoéchogènes irrégulières à grand axe vertical [135]. Le contenu est le plus souvent hétérogène, les contours irréguliers sont flous, anguleux ou microlobulés.

L'atténuation postérieure est inconstante, mais classique. Les transducteurs à haute fréquence permettent actuellement de mettre en évidence des signes de malignité telle que les spiculations et les microlobulations, qui ne sont pas facilement visible avec l'ancien transducteur [138].



Masse hypoéchogène à contenu finement hétérogène, à grand axe vertical.

Figure 46 :Aspect échographique du CLI. [138]



Masse fortement hypoéchogène, irrégulière, de contour indistinct
avec atténuation postérieure.

Figure 47: Aspect échographique du CLI .[135]

Selinko et al [139] ont décrit les caractéristiques échographiques de 62 cas de CLI . L'aspect échographique le plus fréquemment retrouvé était une masse hypoéchogène, associée à un cône d'ombre postérieur (Figure47) dans 36 cas (58%), et sans cône d'ombre postérieur dans 17 cas (27%). La présence d'un cône d'ombre postérieur, non associé à une masse, a été observée dans 7 cas (11%), Alors que l'image d'une masse bien définie a été observée dans seulement 1 cas (2%), et 1 lésion (2%) a été échographiquement invisible. L'aspect infiltrant a été noté chez 8 patientes (13%), il apparaît comme image hypoéchogène, hétérogène à contours irréguliers.

Les aspects échographiques des différents sous-types de CLI se chevauchent considérablement, mais certains sous-types sont plus susceptibles d'avoir un aspect échographique particulier. Ainsi, Les sous types histologiques en bague à chaton, solide et alvéolaire se voient sous forme d'une masse lobulée bien circonscrite.[139]

Dans notre étude, l'échographie mammaire a été réalisée en complément de la mammographie chez 18 patientes. Elle a montré une image hypoéchogène, hétérogène avec des contours flous +/- des signes d'atténuation chez la totalité de ces patientes, associée à des microcalcifications et un épaississement du tissu cutané dans 12,5% des cas.

3. Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est une technique non traumatisante, non ionisante, très sensible dans la détection du cancer du sein, proposée chez des patientes à risque et à seins denses en mammographie ou en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie, c'est également une technique validée dans le bilan d'extension d'un cancer du sein à la recherche d'une multifocalité, d'une multicentricité et d'une bilatéralité ou pour mesurer la taille d'une tumeur mal délimitée en mammographie [140,141]. Les particularités du carcinome lobulaire infiltrant rendent donc tout à fait prometteuse l'IRM dans cette indication.

L'IRM représente donc un examen potentiellement très intéressant dans le cancer lobulaire invasif, tant du fait de sa bonne sensibilité qui va permettre d'identifier un cancer

devant des images mammographiques subtiles non spécifiques, que du fait de ses performances dans le bilan d'extension d'un cancer démontré. [141]

Concernant la sémiologie de l'IRM dans les carcinomes lobulaires infiltrants, on retrouve le plus souvent un syndrome tumoral malin sans caractère spécifique : masse irrégulière, prise de contraste rapide et 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 [143].

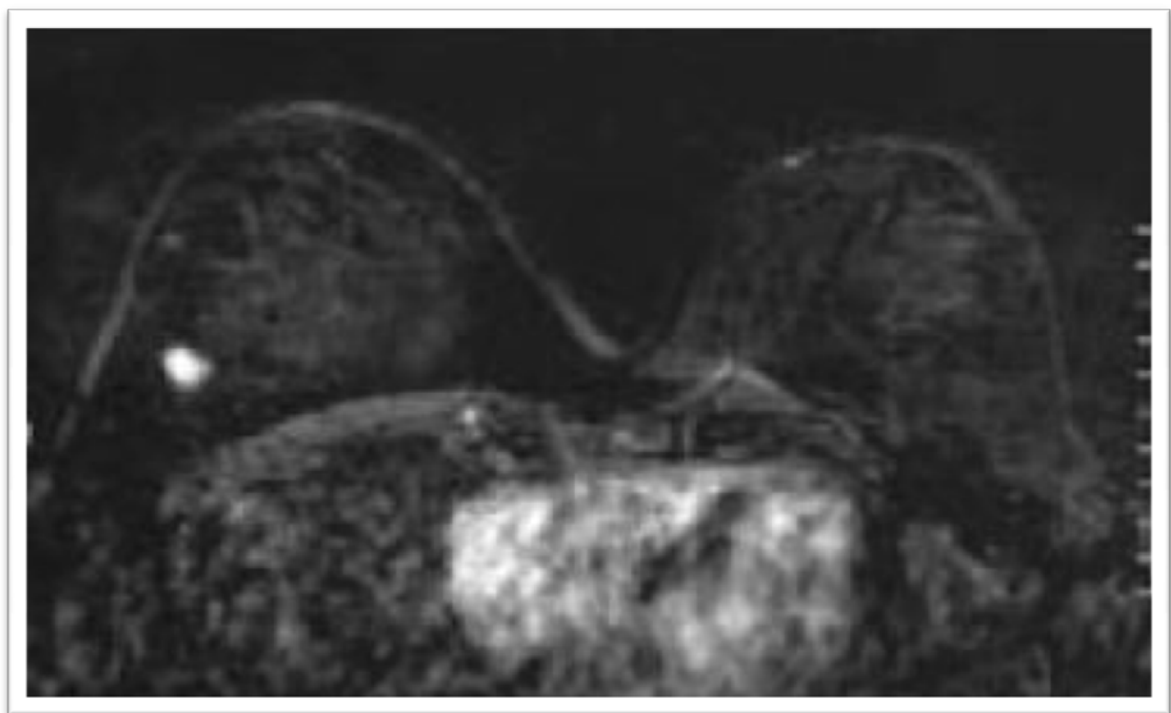


Image bi-sein axiale de soustraction à 3 minutes mettant en évidence un noyau suspect externe droit chez une patiente de 63 ans présentant un carcinome lobulaire infiltrant détecté lors d'une mammographie de dépistage (noyau du quadrant supéro-externe droit sans traduction clinique).

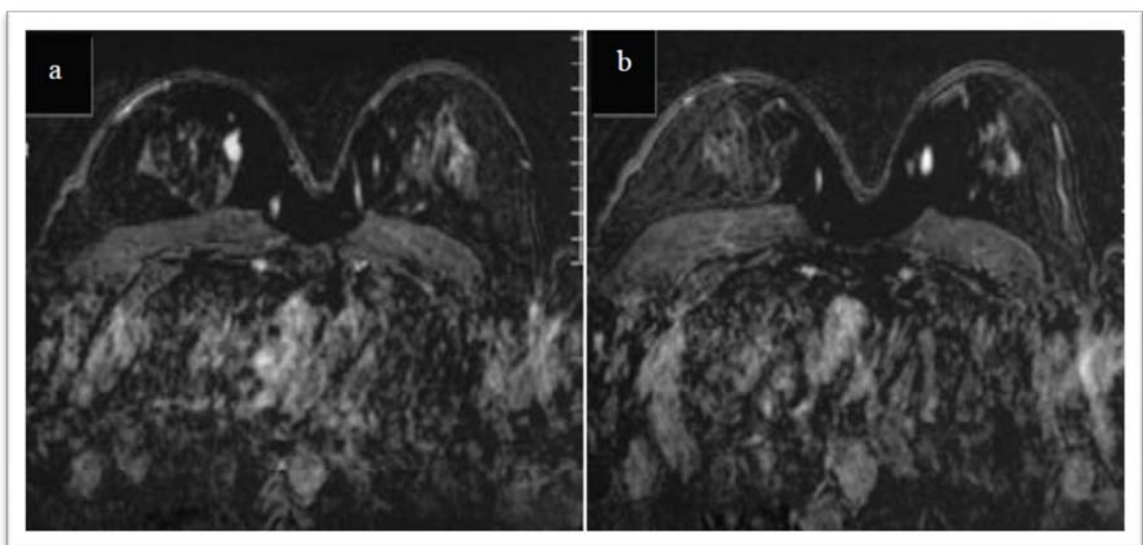
Figure 48: Sémiologie IRM d'un CLI .[143]

Dans un travail rétrospectif incluant 35 carcinomes lobulaires infiltrants, N Fabre Demard et al.[144] ont retrouvé un rehaussement souvent nodulaire ou focal (68,6 % des cas), régional ou en plaques (28,6 % des cas) et dans 94,3 % des cas (n = 33), les lésions avaient une cinétique très suspecte de malignité . Cette même prédominance des rehaussements nodulaires se retrouve

dans l'étude de Wenstein [127] et de Yeh [145], alors que dans une série n'incluant que 15 patientes, Leung [146] retrouvait une nette prédominance de rehaussement régional.

Une meilleure estimation de la taille de la tumeur est un avantage particulier de l'IRM dans ce type de tumeurs. Dans un travail centré sur l'évaluation de la taille tumorale, le coefficient de corrélation entre la taille de la tumeur en histologie et en IRM, a atteint 0,81 en IRM, alors qu'il n'est que de 0,34 en mammographie et de 0,27 en échographie [142].

L'indication la plus validée de l'IRM en sénologie est le bilan d'extension des cancers du sein [147,148], surtout dans les cancers du sein à extension homo ou controlatérale fréquente. L'IRM trouve donc une indication majeure en théorie dans le bilan d'extension des cancers lobulaires infiltrants. Dans l'étude de Demard [144], l'IRM a permis la détection de lésions multifocales ou multicentriques dans 22,8 % des cas, très en dessous des 50 % retrouvées dans l'étude de Lieberman [149].



Patiente de 53 ans avec examen clinique et mammographique de dépistage normale, présentant à l'échographie systématique compte tenu de seins denses un noyau suspect interne droit correspondant à un carcinome lobulaire infiltrant.

a : Coupe axiale bi-sein T1 en soustraction à 3 minutes mettant en évidence un noyau interne droit correspondant à la lésion suspecte à l'échographie.

b : Coupe axiale bi-sein T1 en soustraction à 3 minutes mettant en évidence un rehaussement suspect controlatéral à la lésion initiale.

Figure 49: Intérêt de l'IRM dans le bilan d'extension locorégional du CLI.[144]

Toujours dans l'étude de Demard, [144], une modification de l'attitude thérapeutique induite par l'IRM a été retrouvée chez 22 % des patientes alors que dans l'étude Bedrossian [150] sur l'impact thérapeutique de l'IRM, ce dernier est maximal chez les patientes présentant un carcinome lobulaire infiltrant, avec une modification thérapeutique chez 46 % d'entre elles. L'étude de Caramella, et al. à propos de 57 patientes présentant un cancer de type lobulaire, confirmaient la nette supériorité de l'IRM en terme de mensurations tumorales et de multifocalité, engendrant une modification de la chirurgie dans 42 % des cas [151].

Cependant, le manque de spécificité de l'IRM, largement connue puisque de nombreuses mastopathies bénignes induisent une importante angiogenèse responsable d'un rehaussement en IRM mammaire, rend nécessaire la réalisation de prélèvements histologiques sur des lésions détectées uniquement en IRM [152,153], même chez des patientes ayant déjà un cancer du sein, donc avec un risque élevé que ces rehaussements correspondent à un cancer.

Il est à noter que dans plus d'un cas sur deux, cette biopsie a pu être guidée par une échographie qui de deuxième intention a retrouvé la lésion vue en IRM.

Cependant, dans 40 % des cas, le prélèvement a été guidé par l'IRM et le développement de repérages ou biopsies sous IRM constitue une nécessité pour le développement de l'IRM en pathologie mammaire, comme cela a été bien établi par un consortium nord-américain chargé de réfléchir aux technologies en imagerie permettant d'améliorer la santé des femmes.[144]

Dans notre étude, une seule patiente a bénéficié d'une IRM mammaire, qui a permis de mettre en évidence un processus lésionnel à cheval entre les quadrants supérieurs présentant des caractéristiques morphologiques d'une lésion maligne, sans notion de multifocalité ni de bilatéralité. En plus, elle a objectivé une taille tumorale de 12 mm similaire à la mammographie, en comparaison avec la taille en histologie (18mm).

En conclusion, l'IRM est performante dans le diagnostic positif des carcinomes lobulaires infiltrants. Elle est de plus performante dans la recherche de multifocalité, multicentricité ou bilatéralité de ces tumeurs et a donc un impact thérapeutique important. Ainsi, elle est recommandée dans le bilan d'extension des carcinomes lobulaires infiltrants, à condition de pouvoir réaliser des biopsies ou repérages sous IRM mammaire, du fait du manque de spécificité de l'IRM en pathologie mammaire.

4. Biopsie mammaire :

Les techniques de biopsies percutanées occupent actuellement une place primordiale dans la démarche diagnostique en sénologie. Elles constituent souvent une excellente alternative à la biopsie chirurgicale. Ces techniques possèdent un taux très bas de faux négatifs et permettent, en particulier face à des foyers de microcalcifications, d'éviter les interventions inutiles et de pouvoir proposer d'emblée la «bonne opération».[154]

Les indications de ces prélèvements percutanés reposent sur la classification ACR recommandée par l'ANAES (Annexe 2). Les anomalies classées ACR 4 représentent la grande majorité de ces indications. Les biopsies mammaires réalisées pour les images classées ACR 5 sont de plus en plus fréquentes s'inscrivant dans une démarche d'optimisation de la prise en charge thérapeutique. [155,156]

La biopsie chirurgicale est indiquée chaque fois que le prélèvement histologique par micro ou macro biopsie sera impossible ou non contributif. Dans les cas où le diagnostic de la lésion a été fait, l'intervention n'est plus une biopsie chirurgicale mais une intervention thérapeutique.[157]

Dans notre série, la biopsie mammaire a été réalisée chez 100 % des patientes.

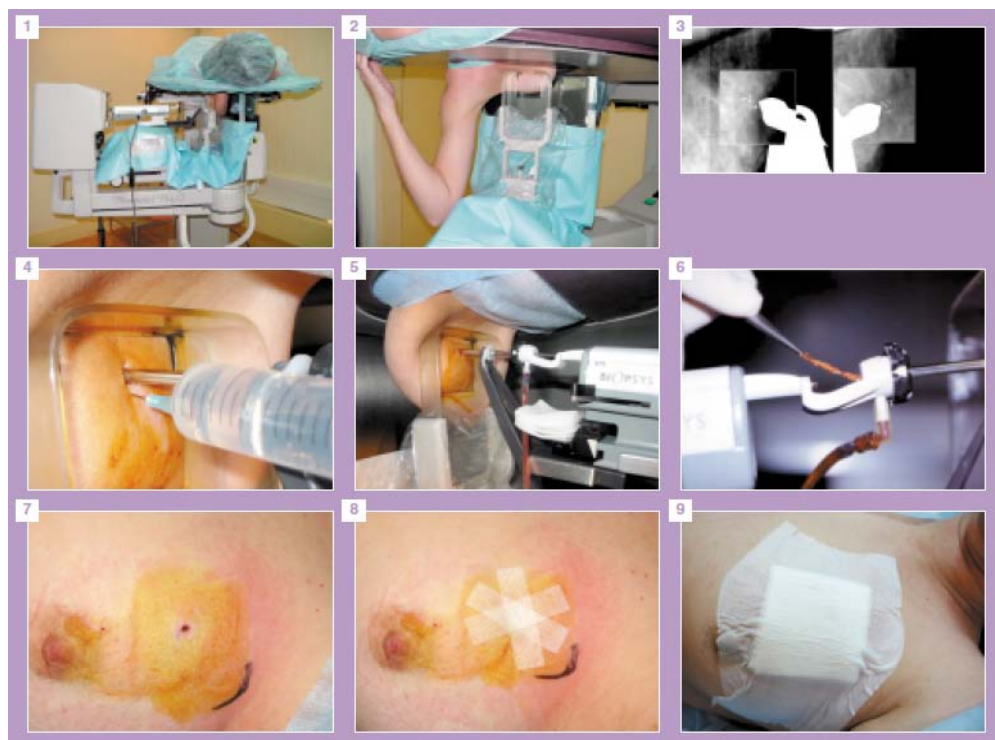


Figure 50 :Etapes des prélèvements d'un foyer de microcalcifications par la technique de macrobiopsie avec aspiration Mammotome (MMT TK 0 à 8).

1-Positionnement de la patiente en pro cubitus. 2. Pour certains foyers d'accès difficile, le bras de la patiente est positionné dans le trou de la table. 3. Repérage stéréotaxique (+15 et -15 degrés) de la cible (foyer de microcalcifications). 4. Anesthésie locale sous-cutanée et profonde au contact du site de biopsie. 5. Sonde d'aspiration Mammotome 11 Gauge en place. 6. Prélèvement récupéré après aspiration. 7. Micro-incision cutanée de 2-3 mm en fin de procédure. 8. Aucune suture nécessaire mais utilisation de Steristrip. 9. Pansement final compressif.



Figure 51 : Micro biopsie .

5. Difficultés diagnostiques :

Le carcinome lobulaire infiltrant, du fait de ses nombreuses présentations atypiques, représente un problème diagnostique tant sur le plan clinique qu'en radiologie. Les risques d'erreurs tiennent au fait que la lésion est souvent mal systématisée corrélée à une tendance à la multifocalité et multicentralité.

Au total, il existe une difficulté certaine de diagnostic de ces tumeurs, la clinique, l'imagerie et même la cytoponction pouvant être faussement rassurantes. La biopsie chirurgicale devant toute anomalie n'ayant pas fait la preuve de sa bénignité reste un geste diagnostique indispensable.

V. BILAN D'EXTENSION :

Le profil métastatique des CLI est particulier. Cette particularité a été bien démontrée par l'étude de Harris et al.[158] qui ont publié les premiers la capacité des CLI à s'étendre vers des sites inhabituels : péritoine, rétro péritoine et viscères creux.

Dans l'ensemble, les CLI se caractérisent par infiltration diffuse de ces organes, proche des lymphomes. Ces localisations particulières s'observent plutôt en fin d'évolution métastatique et peuvent passer inaperçus cliniquement [158].

1. Examen clinique :

L'examen clinique est capital pour l'évaluation de l'extension locorégionale et générale.

L'examen locorégional recherchera :

- Une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX
- Une fixation au plan superficiel (cutané)
- Une lésion du sein controlatéral.
- Des ADPs axillaires et leurs caractères.
- La présence des signes inflammatoires.

2. Imagerie :

La plupart des recommandations proposent actuellement un bilan d'extension comportant une radiographie thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse (pour les tumeurs de plus de 1 cm) avec, éventuellement, une TDM cérébrale ou corps entier selon les signes d'appel. L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier l'attitude thérapeutique :

- Les métastases hépatiques sont diagnostiquées par l'échographie, la scanographie et les prélèvements guidés intervenant lors de la découverte de lésion isolée en raison des faux positifs nombreux de l'échographie [159].
- Les métastases pleuro-pulmonaires sont diagnostiquées par la radiographie du thorax. La tomodensitométrie thoracique est plus sensible pour les lésions de petite taille [159].
- Les métastases osseuses sont détectées par la scintigraphie osseuse qui est la méthode d'imagerie la plus sensible complétée éventuellement par des radiographies standards. L'IRM et la biopsie osseuse n'interviennent qu'en deuxième intention, la première pour préciser l'extension d'une lésion osseuse et ses complications éventuelles (compression médullaire), la seconde pour le diagnostic d'une lésion isolée [159].

3. Marqueurs tumoraux :

La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique : c'est une notion ancienne bien connue. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales [160].

Dans l'étude de Fondriner et al. les formes métastatiques d'emblée ont été retrouvées dans 0,5% des cas [161].

Dans notre série, Les métastases au moment du diagnostic représentaient 5%.

VI. TRAITEMENT :

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, l'achimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur.

Le traitement du cancer du sein a deux buts :

- contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional,
- traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

1. Modalités thérapeutiques :

La prise en charge du cancer du sein est en constante évolution, tant au plan locorégional, avec la généralisation du ganglion sentinelle, qu'au niveau médical avec l'utilisation de nouvelles molécules. C'est une maladie hétérogène et l'objectif est de pouvoir proposer à chaque patiente un traitement adéquat ou personnalisé, afin de réduire le risque de rechute tout en minimisant les toxicités.

1.1. La chirurgie :

La chirurgie consiste à une exérèse tumorale et au curage des aires ganglionnaires axillaires.

a. Chirurgie de la tumeur :

a.1. La chirurgie conservatrice :

L'exérèse doit porter sur la totalité de l'épaisseur glandulaire, jusqu'au plan du grand pectoral, avec des sections franches et rectilignes. Il peut être utile de placer 2 ou 3 clips de

titane sur les tranches glandulaires, pour guider la radiothérapie (surdosage du lit tumoral), surtout si la tumeur n'est pas en regard de l'incision. Il n'est en général ni nécessaire ni souhaitable d'effectuer une résection cutanée en regard de la tumeur [162], sauf en cas de suspicion d'envahissement.

La marge d'exérèse est un paramètre déterminant du contrôle du risque de récurrence locale. En pratique, elle doit être d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive (grade, index mitotique, emboles) et qu'il existe des lésions associées de CIS [163].

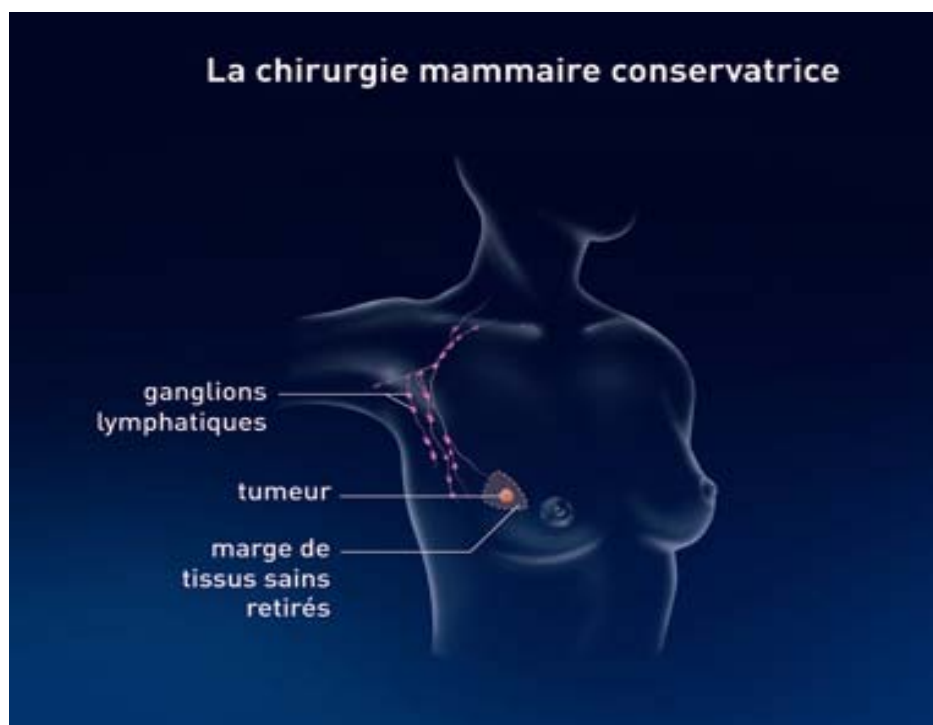


Figure 52: Illustration d'une tumorectomie.

a.2. Chirurgie radicale : Mastectomie radicale :

Intervention de Patey, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord

unique de pratiquer un curage axillaire complet. L'intervention de Halsted étant actuellement abandonnée.

L'impératif prédominant de la mastectomie est l'exhaustivité de l'exérèse glandulaire. Le décollement cutanéoglandulaire dans le plan des crêtes de Duret doit être suffisamment superficiel pour emporter les îlots glandulaires qui s'y trouvent mais il doit impérativement respecter le lacis vasculaire sous dermique sous peine d'entraîner une nécrose cutanée [164].



Figure 53 : illustration d'une mastectomie .

b. Curage ganglionnaire :

b.1. Le curage axillaire : [165]

L'évidement axillaire reste un geste de stadification essentiel dans le cancer du sein. C'est un élément important de contrôle locorégional, il a donc une valeur pronostique et thérapeutique. L'évidement axillaire en monobloc est la technique de référence. En cas de traitement conservateur, l'incision est plus souvent séparée de celle de la tumorectomie.

Pour obtenir un curage de qualité, c'est-à-dire contenant au moins 10 ganglions, si un curage comporte moins de 5 ganglions, une reprise chirurgicale est indiquée. Il convient d'effectuer un évidement axillaire limité par le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dorsal en dehors et en profondeur, le muscle grand dentelé en dedans avec respect du pédicule du grand dorsal (scapulaire inférieure) et du nerf du grand dentelé.

Les complications tardives du curage sont surtout le lymphoedème, des douleurs ou une raideur de l'épaule.

b.2. Le ganglion axillaire sentinelle : [166]

Cette option vient concurrencer le curage uniquement pour les petits cancers.

Il s'agit de la recherche du premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions), par l'injection péri aréolaire d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglionnet permettra de le repérer. Si le ganglion sentinelle est envahi un curage ganglionnaire classique est réalisé. Au contraire, si le ganglion n'est pas envahi il est possible d'éviter le curage et ses séquelles, cela permet également de diminuer la morbidité et la durée d'hospitalisation.

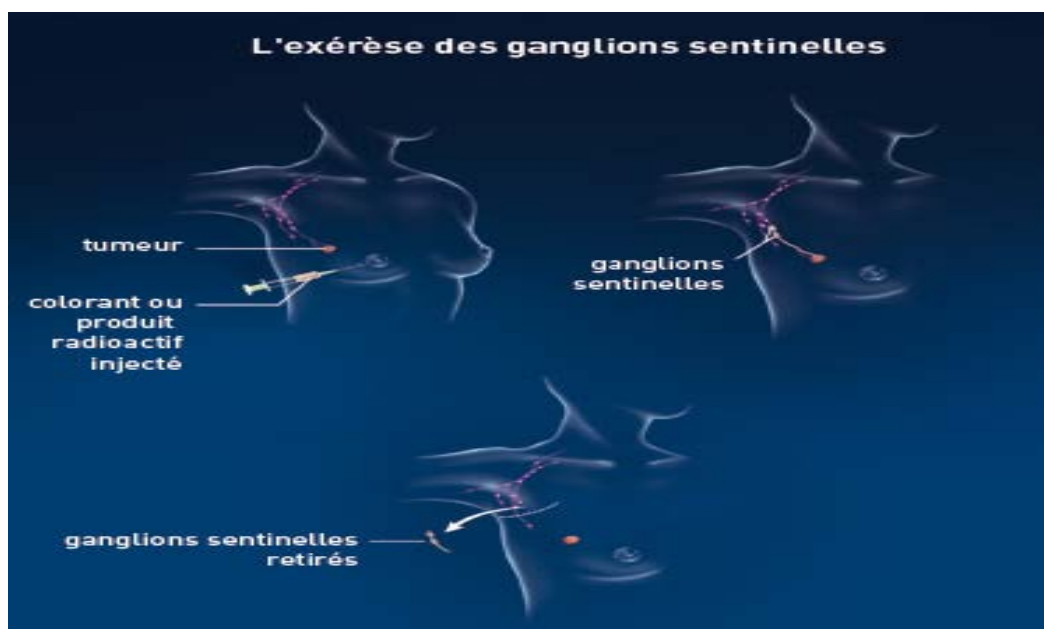


Figure 54: L'exérèse des ganglions sentinelles.

c. La reconstruction mammaire : [167]

Elle peut être réalisée selon 2 modalités : RMI ou RMS. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mastectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radiothérapie ou chimiothérapie) et en particulier de la radiothérapie pariétale.

Il existe à ce jour 6 techniques opératoires validées de reconstruction du sein :

- prothèse mammaire seule d'emblée,
- prothèse mammaire après expansion cutanée,
- lambeau de muscle grand dorsal avec prothèse
- lambeau de muscle grand dorsal sans prothèse dit "autologue",
- lambeau de muscle grand droit de l'abdomen (TRAM),
- lambeau cutanéograisseux de l'abdomen microanastomosé (DIEP).

Ces techniques diffèrent entre elles par la lourdeur de l'intervention, les risques de complications et d'échec (plus nombreux en cas de tabagisme) et la qualité du résultat esthétique. Elles nécessitent toutes une bonne expérience de la part du chirurgien ; certaines demandent en outre une compétence spéciale (DIEP) ou un environnement hospitalier adapté (TRAM).



Figure 55: RECONSTRUCTION DU SEIN PAR LAMBEAU MUSCULO CUTANE DE GRAND DORSAL AUTOLOGUE (SANS PROTHESE).

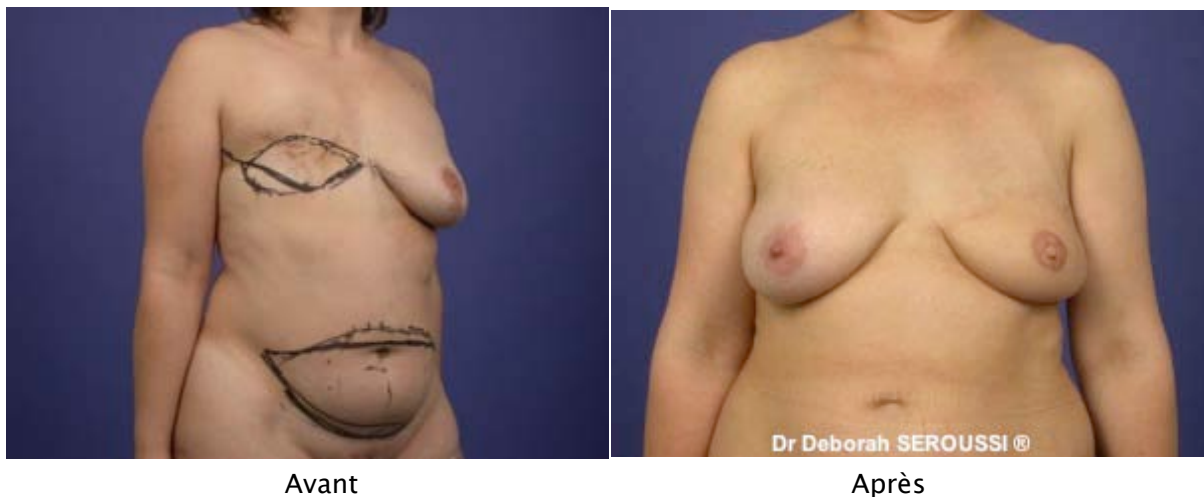


Figure 56: RECONSTRUCTION DU SEIN PAR LAMBEAU LIBRE ABDOMINAL (DIEP).

1.2. La chimiothérapie:

a. La chimiothérapie adjuvante : [168]

La maladie micro métastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle du cancer du sein, comme le prouvent les techniques récentes de détection de cellules tumorales circulantes [160]. L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micro métastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

a.1. 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 rechutes. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5- fluorouracil (CMF) [170,171,172].

➤ 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, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) ;
- 5-fluorouracil, epirubicine, 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. [173,174]□

➤ Les taxanes :

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses. L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.[175,176]

Tableau VIII : Principaux antimitotiques utilisés dans le traitement du cancer du sein. [177]

Famille	Groupe	Agents
Alkylants		Cyclophosphamide
Anti-métabolites		5-fluoro-uracile Méthotrexate Gemcitabine
Anthracyclines		Doxorubicine Epirubicine
Poisons de fuseau	Vinca Alcaloides Taxanes	Vinorelbine Docetaxel Paclitaxel

Tableaux IX : Protocoles de chimiothérapie en adjuvant. [178]

N-	Un schéma base d'anthracycline : 6 FEC 100 ou 4 AC 60 Option : Traitement avec taxane après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP)
N+ RH+	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL - 6 TAC (GCSF en prophylaxie) - 6 FEC 100
N+ RH-	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL - 6 TAC (GCSF en prophylaxie)
Patiente N+ ou N- SurexprimantHer 2	-3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL et HERCEPTINR

a.2. Durée du traitement :

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 [179].

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'anthracyclines pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire.

Actuellement, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande au moins 4 cycles, soit une durée de chimiothérapie adjuvante de 18 à 24 semaines [180].

b. La chimiothérapie néo adjuvante :

La chimiothérapie néo adjuvante 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 inflammatoires ou localement avancés pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant.[181]

Comme en adjuvant, il s'agit d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, et différentes études de phase II et III ont évalué l'apport des taxanes dans ce contexte.

Les données de ces études montrent que l'ajout d'un taxane à un régime à base d'anthracyclines augmente significativement le taux de réponse complète histologique et le *down staging* ganglionnaire.

L'augmentation du taux de réponse pourrait se traduire par un bénéfice en survie sans récidives et survie globale. Le nombre de cycles et la stratégie optimale (séquentielle ou concomittante) reste encore à déterminer. [182 ,183]

c. Complications de la chimiothérapie :

➤ **Toxicité immédiate :**

• **Myélotoxicité :**

Destruction des cellules souches hématopoïétiques à l'origine d'une aplasie médullaire, C'est une toxicité précoce (nadir 8e – 12e jour) et toujours réversible en 3 semaines (mais le risque augmente avec le nombre de cures).

• **Troubles cutanés :**

- alopecie : quasi obligatoire avec les protocoles adjuvants du cancer du sein (le casque réfrigérant peut freiner la chute) quasiment toujours réversible, peu d'alopecie persistante à distance.
- peau et phanère
- sécheresse cutanée
- photosensibilisation du 5 FU
- syndrome mains pieds et toxicité unguéale des taxanes
- atteinte des muqueuses :
 - ✓ mucite digestive, génitale, ORL, respiratoire (taxotère) réversible.

• **Troubles digestifs :**

- nausées, vomissements (pendant la chimiothérapie, toujours réversibles)
- troubles du transit : diarrhée par toxicité directe ou par mucite digestive, réversible
- perturbations du bilan hépato-cellulaire

➤ **Toxicité tardive :**

• **La toxicité cardiaque des anthracyclines :**

Elle est connue depuis le début de leur utilisation avec un risque d'insuffisance cardiaque, lié à leurs dose cumulative .ce risque augmente avec l'association à l'herceptin à la radiothérapie mammaire interne ou aux anti aromatasés, Cependant, le risque de complications reste faible comparé au bénéfice apporté par le traitement [177].

• **Toxicité gynécologique : aménorrhée +/-réversible :**

Elle est en Fonction de l'âge au moment de la chimiothérapie et peut précipiter la ménopause avec ses conséquences éventuelles comme elle peut persister plusieurs mois après la fin de la chimiothérapie mais pas toujours [177]:

- possibilité d'ovulations et nécessité de prévenir les patientes (moyens contraceptifs)
- Possibilité de grossesse à distance d'une chimiothérapie chez les femmes jeunes

• **L'induction de myélodysplasie ou de leucémie aigue :**

Certains auteurs suggèrent que ce risque est augmenté par l'utilisation d'alkylants (1,3 à 3 fois). Le rôle de l'irradiation a également été évoqué dans l'augmentation du risque de leucémie chimio-induite [177].

1.3. La radiothérapie :

La radiothérapie postopératoire joue un rôle majeur dans le contrôle local des cancers in situ comme l'ont confirmé plusieurs essais randomisés et une récente méta analyse, avec une réduction d'environ 50 % du nombre des récidives locales in situ et infiltrantes [184 ,185]. Pour les cancers infiltrants, on observe le même bénéfice de taux de contrôle local et de plus, à long terme, une augmentation des probabilités de survie spécifique et de survie globale, tant après chirurgie conservatrice qu'après mastectomie [186 ,187].

Elle utilise des rayonnements de haute énergie : Cobalt 60, rayons X de 6 à 8 MeV. Le schéma de référence, pour tous les volumes traités est de 50 Gy en 25 fractions sur 33 jours. Les données actuellement disponibles sur les schémas d'administration hypo fractionnés (42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy en 22 jours) permettent à ce jour de valider leur indication, puisque plusieurs essais ont démontré qu'ils permettent un contrôle local similaire, sans augmentation de la toxicité, comparativement aux schémas conventionnels [188].

a. Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe a connu un essor considérable grâce aux progrès technologiques et informatiques permettant un ciblage plus précis des volumes cibles et une épargne des organes de voisinage. Ces techniques non encore réalisées en routine chez toutes les patientes, pourraient être d'un apport considérable pour réduire le risque de séquelles à long terme du traitement radiothérapique conventionnel des cancers du sein [189]. Les indications de la radiothérapie sont définies selon qu'il y a eu un traitement chirurgical conservateur ou non [190].



.Figure 57 : schéma illustrant la radiothérapie externe du sein par accélérateur.



Figure 58 : malade en position de traitement sur plan incliné.

a.1. Après chirurgie conservatrice :

Une dose de 50 Gy en 25 fractions doit être délivrée à l'ensemble de la glande mammaire. (2 Gy par séance, 5 séances par semaine) par photons de 4 à 6 MV ou cobalt puis d'un complément dans le lit tumoral : 10 à 16 Gy équivalent par photons ou électrons. Ce Boost a montré son intérêt quelque soit l'âge [191].

a.2. Après mastectomie :

Elle délivre une dose de 45 à 50 Gy sur la paroi thoracique. 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine avec des Photons de 4 à 6 MV ou cobalt ou électrons.

L'Irradiation de la paroi thoracique est indiquée s'il existe au moins un des facteurs de risque suivants :

- ☐ T $\geq$ 5 cm quelque soit le quadrant,
- ☐ SBR III.
- ☐ Embols vasculaires ou lymphatiques péri-tumoraux «étendues ».

- ☐ Infiltration du pectoral, du mamelon, de la peau.
- ☐ Âge < 35 ans.

a.3. Sur les aires ganglionnaires :

▪ **Chaîne mammaire interne (CMI) :**

- ☐ 46 Gray
- ☐ 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
- ☐ Mixage systématique photons (4 à 6 MV ou cobalt) et électrons.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne est indiquée en cas d'envahissement des ganglions axillaires et pour les tumeurs centrales et internes.

▪ **Irradiation sus-claviculaire :**

- ☐ 46 Gray
- ☐ 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
- ☐ photons de 4 à 6 MeV ou cobalt.
- ☐ Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3ème étage de Berg.
- ☐ Irradiation systématique en cas d'envahissement axillaire.

▪ **Irradiation axillaire :**

- ☐ 46 Gy
- ☐ 2 Gy par séance, 5 séances par semaine
- ☐ Photons basse énergie sur champ sus-claviculaire élargi
- ☐ Indications rares à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.



Figure 58: Isodoses obtenues par radiothérapie conformationnelle 3 D focalisée.



Figure 59 : Histogramme dose/volume.



Figure 60 : Isodoses obtenues par radiothérapies conformationnelle 3D focalisée sur la paroi.

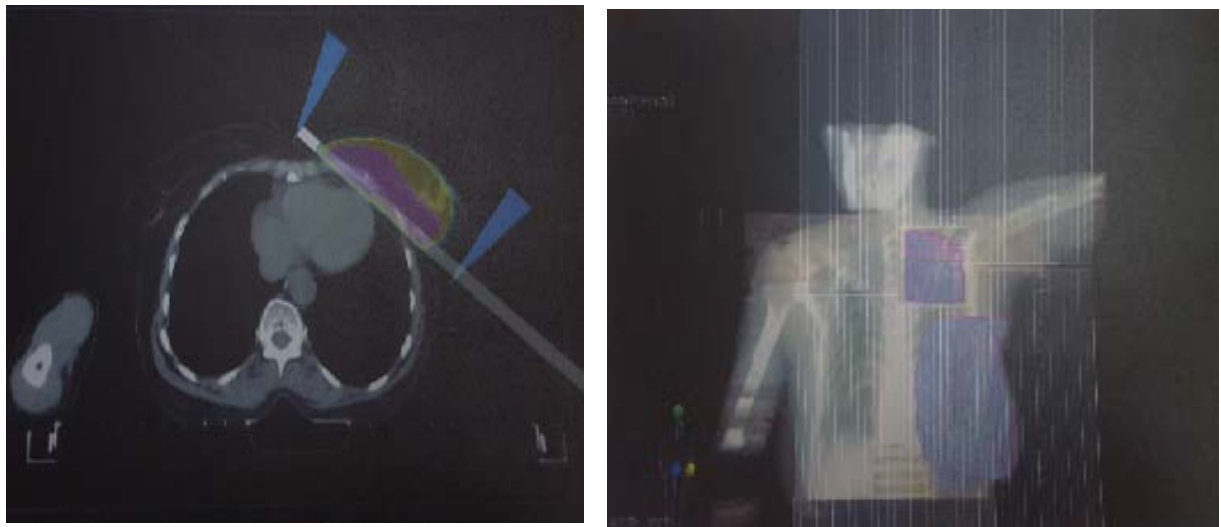


Figure 61 : Isodoses focalisées sur le sein.

En situation métastatique, la radiothérapie externe peut être utilisée à titre comme palliatif dans le traitement des métastases en particulier osseuses et cérébrales.

Pour la castration radique : des doses faibles de l'ordre de 12 à 15 Gy en 3 à 4 séances sur les ovaires sont suffisantes [190].

b. curiethérapie :

Certaines équipes utilisent la curiethérapie pour le surdosage du lit tumoral .C'est une curiethérapie interstitielle qui constitue une alternative au Boost par radiothérapie externe et peut se faire selon deux modalités : bas débit de dose ou haut débit de dose. Elle consiste à implanter, sous anesthésie générale, des fils d'iridium dans le lit tumoral. L'implantation peut se faire en per-opératoire ou après l'irradiation du sein. L'agressivité de cette technique est le principal facteur limitant: anesthésie générale, implantation traumatisante des sources. La tolérance dépend aussi de la dose, du volume et de la technique d'implantation [190].



Figure 62 : Irradiation partielle du sein par curiethérapie interstitielle.

c. Complications :

Les complications proprement dites de l'irradiation mammaire sont exceptionnelles avec le fractionnement classique utilisé, qui ne dépasse pas 2 Gy par séance, 5 séances par semaines.

Parmi les complications constatées nous citons :

c.1. Radiodermites :

On distingue les radiodermites et les radiomucites aiguës et les radiodermites chroniques. Les radiodermites aiguës correspondent à des lésions précoces pendant ou après (quelques jours ou quelques semaines) une irradiation, elles sont classées en 4 grades :

➤ Grade 0

Pas de modification cutanée

➤ Grade 1

Erythème folliculaire ou modéré, dépilation, desquamation sèche ou diminution de la sudation.

➤ Grade 2

Erythème brillant, rouge vif, ou desquamation suintante non confluyente au niveau des plis cutanés ou des sillons, ou oedème modéré

➤ Grade 3

Desquamation suintante (ailleurs qu'au niveau des plis cutanés), ou oedème prenant le godet, ou saignement induit par petit traumatisme ou abrasion

➤ Grade 4

Ulcération, hémorragie, nécrose

Les grades 3 et 4 sont exceptionnels et l'interruption du traitement est impérative pour accélérer leur cicatrisation [190].

c.2. La périarthrite de l'épaule :

Exceptionnelle si en cache l'articulation scapulohumérale [190].

c.3. La fibrose cutanée :

Accumulation anormale de matrice extracellulaire en territoire irradié elle est rare et liée principalement aux surdosages et aux recoups de champs [190].

c.4. Les télangiectasies :

Sont la conséquence d'un surdosage au niveau de l'épiderme et du derme, le terrain peut également favoriser leur survenue (fragilité capillaire, formation de néovaisseaux) [190].

c.5. Plexite radique :

Affection caractérisée par une inflammation aspécifique des nerfs du plexus brachial, elle est extrêmement rare, il faut pour cela ne pas dépasser 50 Gy dans le creux sus claviculaire avec un étalement classique [190].

1.4. Hormonothérapie :

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormono dépendante.

a. Buts :

Les objectifs sont aux nombres de trois [192] :

- Agir sur la maladie micro métastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale.
- Améliorer le contrôle locorégionale en facilitant la réalisation de la chirurgie et/ou de la radiothérapie.
- Prévention d'un cancer de novo sur le sein controlatéral.

b. Moyens :

L'hormonothérapie peut être suppressive par chirurgie ou radiothérapie, comme elle peut être additive utilisant des médicaments à action hormonale.

- hormonothérapie suppressive :

Elle supprime de l'organisme les hormones qui peuvent faciliter la croissance tumorale, c'est-à-dire les œstrogènes par castration chirurgicale ou par irradiation ovarienne ou par antagonistes LH-RH. Ces derniers offrent la possibilité d'une meilleure approche psychologique grâce au caractère réversible à l'arrêt du traitement.

➤ Hormonothérapie additive :

Elle repose surtout sur les anti-œstrogènes (Tamoxifène) qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des estrogènes naturels sur leurs récepteurs, c'est donc un agent agoniste-antagoniste du récepteur aux estrogènes et possède de ce fait une part d'effet estrogénique, clomifène-like avec hyperoestrogénie induite, entraînant de multiples effets secondaires endométriaux et ovariens [193]. Les antiaromatases, inhibent la conversion périphérique des androgènes en estrogènes qui constitue la plus importante source de production des estrogènes chez la femme après la ménopause [193].

Ils appartiennent à deux grandes classes :

- les inhibiteurs stéroïdiens, entraînent une inhibition irréversible (inhibiteurs suicides). Une molécule est disponible, l'exemestane.
- les inhibiteurs non stéroïdiens, entraînent une inhibition réversible. Les molécules disponibles sont le létrozole et l'anastrozole.

c. Modalités :

L'hormonothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de récepteurs hormonaux positifs (RH+ : pour récepteurs d'estrogènes, RE+ et/ou récepteurs à la Progestérone, RP+). L'intérêt d'une hormonothérapie adjuvante lorsque la tumeur est hormonosensible a été démontré chez la femme jeune par Aebi et al [194]. Suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford [195] plusieurs groupes ont recommandé l'usage d'un anti-aromatase au cours du traitement des femmes ménopausées, et le tamoxifène comme un traitement standard chez les patientes en activité génitale, alors que l'association d'une castration au tamoxifène reste encore une question débattue. Pour certains, elle n'apporte rien par rapport à la chimiothérapie seule ; et pour d'autres, une chimiothérapie associée à une hormonothérapie par castration et tamoxifène est probablement la meilleure séquence thérapeutique [196].

d. Complications :

Les deux types d'hormonothérapie (anti-estrogène et antiaromatases) peuvent induire des signes tels que les bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, prise de quelques kilos, anomalies des cycles [177].

- Effets secondaires liés au tamoxifène :
 - o risque thrombo-embolique
 - o risque d'hyperplasie voire de cancer de l'endomètre
 - o troubles ophtalmologiques rares (surdosage)
 - o alopecie minime possible
 - o pas de majoration de la décalcification osseuse
- Effets secondaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase :
 - o arthralgies
 - o Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose
 - o Troubles digestifs rares à type de nausées ou maux de ventre

1.5. Thérapie ciblée :

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogenèse ont permis l'avènement des thérapies ciblées anticancéreuses. Ces nouveaux agents englobent des anticorps qui se complexent aux antigènes de la surface cellulaire cancéreuse, ainsi que de petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles. [197]

Le développement de ces molécules a amélioré les réponses thérapeutiques et la SG dans de nombreux cas. La recherche est également orientée vers la pertinence de l'utilisation des thérapies ciblées dans les stratégies adjuvantes et néo-adjuvantes [198]. Au sein des tumeurs solides, le trastuzumab est de loin le plus étudié en temps que traitement adjuvant, avec un nombre important de phase III, comprenant un total de plus de 9000 patientes [199]. De nos jours, l'efficacité des thérapies ciblées dans les traitements adjuvants du cancer du sein est

validée par la communauté scientifique, mais des études longitudinales sur de larges cohortes sont encore nécessaires pour évaluer les toxicités à long terme induites par ces thérapies. [200]

a. TRASTUZUMAB :

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé, il s'agit du premier traitement anti-cancéreux visant une altération génétique spécifique et la destruction des seules cellules malignes. Cette anomalie dite « HER2 positive » est observée chez 15 à 30 % des femmes souffrant d'un cancer du sein [201].

Une évaluation cardiaque préalable à la mise en route du traitement est nécessaire avec une surveillance per-thérapeutique tous les 3 mois vue la toxicité cardiaque du trastuzumab [202].

- Le trastuzumab (Herceptine[®]) est administré :
 - En situation adjuvante : son efficacité chez les patientes atteintes de cancer surexprimant Her-2 a été démontrée avec des résultats hautement significatifs en faveur du bras trastuzumab, quel que soit l'âge [201]. Il est prescrit de façon hebdomadaire pendant un an, après la chimiothérapie adjuvante et la radiothérapie et peut être administré de façon concomitante à l'hormonothérapie [202].
 - En situation métastatique : Le trastuzumab peut être prescrit en monothérapie, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie qui doivent inclure au moins une anthracycline et une taxane comme il peut être prescrit en association avec une chimiothérapie ou hormonothérapie. L'association du trastuzumab aux anthracyclines est interdite vu sa toxicité cardiaque. Les essais de phase II et III avec des taux de réponse >50% ont associé trastuzumab au Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbine, Capécitabine, gemcitabine [202].

b. BEVACIZUMAB :

Le bévacicumab (Avastin*) est la molécule destinée à inhiber l'angiogénèse la plus largement étudiée et utilisée chez l'Homme. C'est un anticorps monoclonal qui consiste en 93 % de composant humain et 7 % de composant murin, il est le premier anti-angiogénique à prouver son efficacité dans le cancer du sein et il est bien toléré et peut être prescrit seul ou en association avec la chimiothérapie et peut représenter une alternative chez les patientes qui ne peuvent bénéficier de l'herceptine (HER2 négatif) [203]. Il est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne, chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique quelque soit l'âge avec un HER2 négatif, en association au paclitaxel ou au docétaxel [203].

c. LAPATINIB : Tykerb* :

Le lapatinib est une molécule de synthèse, active par voie orale, qui inhibe les tyrosines kinases impliquées dans les voies de signalisation de HER2 et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR = epidermal growth factor receptor). Une étude de base de phase III a démontré que Lapatinib en association avec la Capécitabine a presque doublé le délai avant la progression (8,4 mois vs 4,4 mois avec la capécitabine seule) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé HER2 positif dont la maladie avait évolué malgré un traitement préalable comprenant l'anthracycline, un taxane et le trastuzumab. Les effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par Lapatinib et la capécitabine étaient la diarrhée, le syndrome main-pied, la nausée, l'éruption cutanée, les vomissements et la fatigue [204].

2. Particularités thérapeutiques du CLI :

2.1. Chirurgie :

Les particularités histologiques et cliniques des carcinomes lobulaires infiltrants et notamment l'incidence accrue des lésions diffuses et multicentriques, ont fait que l'indication du traitement conservateur a souvent été remise en question, suscitant plusieurs études. [60,205]

Hussein et al. [205] ont proposé un traitement radical d'emblée pour ce type histologique, au vu du taux de récidives locales très élevé après chirurgie conservatrice. Néanmoins la plupart des études récentes ne retrouvent pas de différence significative du taux de récidives locales entre un traitement conservateur et une mastectomie (tableauX). [206,207]

Ces auteurs concluent à la faisabilité et la pertinence d'un traitement conservateur dans les CLI. Les deux études [205 ,208] qui rapportent un taux anormalement élevé du taux de récidive locale après traitement conservateur atteignant les 42% ne peuvent être prises en considération à cause des imprécisions sur le nombre et les caractéristiques des patientes incluses dans chaque groupe.

Tableau X: Taux de récidive locale après mastectomie et chirurgie conservatrice chez les patientes atteintes de CLI.

AUTEURS	Nombre de patientes atteinte de CLI	Taux de récidive locale a 5 ans après mastectomie(%)	Taux de récidive locale a 5 ans après chirurgie conservatrice (%)
SINGLETARY[207]	21 596	1,3	1,7
HUSSEIN[205]	129	5	42,8
CHUNG[206]	316	4,3	2,8
WARNEKE[208]	111	3	3
HOLLAND[210]	226	12	8
DU TOIT[208]	171	27,6	4,2

En 2013, dans l'étude de Biglia et al. [211] le pourcentage de chirurgie conservatrice était similaire pour les CLI et CCI, les taux étaient respectivement 72,8% et 76,4%, mais le CLI a souvent nécessité une reprise chirurgicale pour obtenir des marges d'exérèse saines. En effet, le mode d'infiltration, propre aux CLI, prédispose à l'envahissement des marges tumorales.

L'examen extemporané des berges de tumorectomie permet de procéder dans le même temps opératoire à une reprise des marges d'exérèse et de limiter le risque de reprise secondaire mais il ne permet pas toujours de conclure quant à la qualité des marges tumorales. [212]. Pour

satisfaire les règles carcinologiques, Salvadori *et al.* [213] conseillent de réaliser une quadrantectomie, qui correspond à une large tumorectomie emportant l'équivalent d'un quadrant du sein. Yeatman *et al.* [128] expliquent la fréquence des mastectomies secondaires dans le CLI par des marges tumorales souvent envahies. L'obtention de marges saines est difficile en cas de CLI à cause de la grande taille des tumeurs nécessitant une prise en charge adéquate afin d'obtenir des marges saines et un bon résultat esthétique.

La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de carcinome lobulaire infiltrant, mais nécessite certainement une grande expérience des équipes pour réduire les risques de faux-négatifs, qui sont très fréquents en raison du peu d'anomalies cytonucléaires retrouvées dans le CLI. En plus, le diagnostic différentiel entre les cellules lymphoïdes et les cellules du cancer lobulaire peut être très difficile. [214]

Dans notre étude, la chirurgie radicale type Patey a été pratiquée chez la 11 patientes soit 55% et après tumorectomie chez 9 patientes soit 45%.

En conclusion, il est important de respecter les mêmes critères d'indication du traitement conservateur pour le CLI que pour le CCI, à savoir pour une lésion unifocale, une exérèse complète en marges saines, avec une pièce opératoire orientée pour faciliter les éventuelles reprises, en tenant compte du rapport entre la taille tumorale et le volume du sein pour obtenir un résultat esthétique satisfaisant. À stade équivalent le traitement conservateur peut être appliqué au CLI avec les mêmes perspectives de résultats en termes de survie globale et de survie sans récurrence qu'en cas de CCI. Il n'y a aucun argument pour baser l'indication des traitements locaux, sur la nature canalaire ou lobulaire du carcinome infiltrant mammaire.

2.2. Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie néo adjuvante :

La chimiothérapie néo adjuvante ou préopératoire représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoires ou localement avancés pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant. [183]

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont de mauvais répondeurs à la chimiothérapie néo adjuvante [218,219 ,220]. Selon une étude menée par M.-C.

Mathieu et al. [219] une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie néo adjuvante a été obtenue dans 58% des cas de CCI contre seulement 26% dans leCLI. Ce faible pourcentage de réponse clinique ne modifie pas le taux de survie mais conduit souvent à la réalisation d'un traitement radical pour les patientes traitées par chimiothérapie néo adjuvante.

Selon Jamie Wagner [221], les patientes atteintes de CLI localement avancé qui subissent une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néo adjuvante ont une grande probabilité d'avoir des marges d'exérèses non saines qui exigent une seconde opération chirurgicale.

Cette mauvaise réponse des CLI à la chimiothérapie néo adjuvante pourrait être liée à leur profil biologique particulier [222,223] . De même que sur le plan immunohistochimique, les CLI présentent contrairement aux CCI, des taux plus élevés des récepteurs hormonaux , une forte expression de bcl-2, avec un faible score de Ki67 et une faible expression de c-erbB-2 [224,225 ,60] ce qui pourrait expliquer cette chimiorésistance selon Mathieu et al.[219]

Toujours dans l'étude de M.-C. Mathieu et al. [219], les tumeurs ayant un statut p53 positif ont présenté une meilleure réponse clinique à la chimiothérapie, et la faible expression de la p53 par le CLI pourrait expliquer cette chimiorésistance mais les données de la littérature sont contradictoires et la relation entre l'expression de la p53 et la chimiosensibilité est encore débattue dans la littérature.

Par ailleurs, la relation entre l'activité mitotique et la chimiosensibilité a été largement démontrée, les tumeurs très prolifératives présentent une meilleure réponse aux agents cytotoxiques, mais avec un taux plus élevé de rechutes à distance [226,227].

Dans notre série, la chimiothérapie néo adjuvante était prescrite chez 10 % des patientes, l'indication la plus fréquente était la taille tumorale augmentée.

Le grade chevalier a été précisé chez 2 patientes, il était classé grade 3 correspondant à la présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec des altérations stromales comme la

sclérose et la fibrose (voir annexe I), ce qui traduit une mauvaise réponse à la chimiothérapie conformément aux données de la littérature.

b. Chimiothérapie adjuvante :

Certains auteurs [183,228], indiquent que seules quelques patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant sont candidates à la chimiothérapie, ce qui peut être expliqué par l'âge avancé de ces patientes, la plus grande positivité des récepteurs d'œstrogènes et la faible atteinte ganglionnaire par rapport au carcinome canalaire infiltrant.

Dans la série d'Arprino [63] la chimiothérapie adjuvante a été préconisée chez 16,2% des cas, tandis que 72,6% en ont bénéficié dans la série de Ju-Hyun Lee [229].

Quant à notre série, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 17 patientes soit 85%. un schéma séquentielle (PACSO1) :

- 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel
- 3 FAC puis 3 Docetaxel

Tableau XI : la chimiothérapie adjuvante
chez les patientes atteintes du CLI selon les différentes séries.

Études	Chimiothérapie adjuvante (%)
Arprino[63]	16 ,2%
Ju-Hyun lee[229]	72,6%
Notre étude	85%

2.3. Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle est envisagée dans le cadre d'un traitement curatif en complément d'une chirurgie radicale ou conservatrice, ou de manière palliative sur différents sites métastatique. Le CLI ne semble pas constituer un facteur discriminatif. [215]

La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale [216] :

- Après chirurgie conservatrice, quel qu'en soit le type, tumorectomie ou quadrantectomie, l'irradiation mammaire complémentaire est indiquée, comme cela a été confirmé par plusieurs essais randomisés et méta-analyses.

Un traitement conservateur peut donc être appliqué à un grand nombre de patients au stade précoce, grâce à la forte radiosensibilité des CLI.

- Après mastectomie, la radiothérapie contribue de manière significative à la prévention de la récurrence locale chez les patientes ayant un CLI [217,207]. Dans l'étude de Diepenmaat et al. [216] le risque de récurrence locale à 5 ans, n'était que de 2,1% pour les patientes qui ont reçu une radiothérapie après mastectomie en dépit de leur stade avancé, par rapport à 8,5% pour les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie. Ce chiffre montre que le traitement par mastectomie et radiothérapie est une combinaison très efficace pour atteindre le contrôle local des CLI. L'irradiation doit inclure l'ensemble de la paroi thoracique, site principal des récurrences locales, et les aires ganglionnaires en fonction des facteurs de risque de rechute, en particulier de l'envahissement ganglionnaire.

Ainsi, les patientes avec CLI dont le traitement chirurgical est suivi d'une radiothérapie ont un très faible risque de récurrence locale, que ce soit pour les patientes subissant une chirurgie mammaire conservatrice ou une mastectomie.

Ce faible risque pourrait être le reflet d'une grande radiosensibilité du CLI, et pourrait conduire à la conclusion que toutes les patientes avec CLI devraient recevoir une radiothérapie après mastectomie, quel que soit leur stade tumoral.[216]

Actuellement, l'utilisation d'un traitement locorégional soit par chirurgie, radiothérapie, ou une combinaison des deux, en cas de métastases à distance est en cours de discussion, afin

d'éviter les complications liées à l'envahissement locorégional et le développement des métastases secondaires [60].

Cette option pourrait être particulièrement intéressante en cas de CLI, puisque la survie globale après le diagnostic de métastases est nettement plus longue par rapport aux CCI.

Dans notre série, 85 % des patientes ont bénéficié d'une radiothérapie.

2.4. Hormonothérapie :

Les patientes atteintes d'un CLI sont plus fréquemment traitées par hormonothérapie que les patientes atteintes d'un CCI, en raison de la plus grande fréquence des récepteurs hormonaux positifs. La combinaison de biomarqueurs favorables et des caractéristiques typiques du CLI fait de l'hormonothérapie adjuvante une option de traitement intéressante pour les patientes atteintes de CLI.[230]

Dans la littérature, plus de 90% des CLI possèdent des récepteurs hormonaux positifs, alors que seulement 5–14% des CLI sont cliniquement HER2-positif [63,231,232,233]. En se basant sur ces données, la majorité des CLI devraient être traités par le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase, et sont supposés avoir une meilleure réponse par rapport aux autres cancers du sein. Cependant, la réponse globale des CLI à l'hormonothérapie n'est pas compatible avec leur biomarqueurs favorables [230].

En dépit de la discordance qui existe entre les biomarqueurs du CLI et sa réponse à l'hormonothérapie, observée depuis plus de 25ans [234], très peu d'auteurs ont étudié l'efficacité de l'hormonothérapie dans le CLI, parmi eux Pestalozzi et al. [195] qui ont analysé les résultats de 15 groupes d'études internationales du cancer du sein, comportant 667 CLI et 8607 CCI. Seule la moitié des patientes (57%) dans chaque groupe a reçu une hormonothérapie, malgré la positivité des récepteurs hormonaux dans la majorité des CLI (76,4% vs. 59,5% des CLI et CCI, respectivement). Le risque de récurrence était nettement inférieur chez les patientes atteintes de CLI, mais au delà de 6 ans de traitement, le risque de récurrence augmente considérablement, en atteignant les 54% par rapport aux autres types histologiques du cancer du sein.

Rakha et al. [233] ont retrouvé des résultats similaires à ceux présentés par Pestalozzi et al. [195]. Les patientes atteintes de CLI ont présenté moins de récides que les patientes ayant un CCI dans les 10 ans qui suivent le début du traitement par hormonothérapie. Cependant, la réponse des CLI n'était pas assez favorable après 10ans.

En se basant sur les données de ces études, [195,233] on constate que les CLI n'ont pas toujours une meilleure réponse à l'hormonothérapie par rapport aux CCI, bien que souvent RO/RP positifs et HER2 négatif, avec la présence de biomarqueurs prédictifs de bons résultats.

Il reste néanmoins difficile de savoir si l'hormonothérapie est moins efficace dans le traitement des CLI par rapport aux CCI, étant donné l'insuffisance des informations retenues à partir des études cliniques rétrospectives réalisées dans ce sens. [230]

Dans notre série, 19 patientes soit 95% ont bénéficié d'une hormonothérapie en adjuvant à base de tamoxifène chez 16 patientes soit 85% et à base d'antiaromatase chez 3 patientes soit 15%. La patiente qui a présenté des métastases d'emblée, n'a reçu qu'une ligne de chimiothérapie puis elle a perdu de vue.

2.5. Thérapeutique ciblée :

Actuellement, le CLI constitue un challenge thérapeutique, vu la réponse des CLI, plus faible que prévu, à l'hormonothérapie [230] et la chimiothérapie néo adjuvante [219]. D'où la nécessité de développer d'autres options thérapeutiques, basées sur les caractéristiques moléculaires des CLI, afin de développer des thérapies ciblées efficaces pour ce type histologique.

Les études sur la thérapie ciblée dans le CLI se sont intéressées au FGFR1 notamment l'étude de REIS-FILHO, JS et al. qui a identifié une amplification du FGFR1, en suggérant l'étude de nouvelles molécules ou anticorps dirigés contre le FGFR1 en tant que cible thérapeutique potentielle des CLI. [235]

Dans notre étude, 8 cas HER2 + soit 40% ont bénéficié d'une thérapie ciblée (Trastuzumab) en adjuvant

VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

1. Facteurs cliniques :

1.1. Âge :

L'âge est un facteur pronostique important du cancer du sein. Le CLI survient généralement chez les femmes avec un âge avancé, cela joue sur la survie dans la mesure où les patientes plus âgées ont évidemment une moindre espérance de survie [58,63].

Le jeune âge, notamment chez les femmes de moins de 35ans, est également corrélé à un pronostic défavorable, lié à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire, des embolies vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs ostrogéniques volontiers négatifs [236].

1.2. Stade évolutif :

Le pronostic des formes localisées est meilleur par rapport à celui des formes avancées, la taille tumorale, paramètre principal de la classification TNM est directement liée à l'état métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5 ans.

Au moment du diagnostic, la taille des carcinomes lobulaires est en général plus importante que celle des carcinomes canalaire, avec un plus haut pourcentage des lésions T3 au moment du diagnostic , il est ainsi probable que leur latence soit plus longue [237].

Quant à leur détection, environ 18 % des tumeurs lobulaires invasives et 13 % des canalaire sont au stade II (T2N0) [105], ce qui a conduit certains investigateurs à supposer un comportement moins agressif dans les carcinomes lobulaires [105,128].

Vu la faible incidence des métastases ganglionnaires dans les CLI, le stade attendance à passer du I au II essentiellement à cause de sa taille (T2 ou supérieur)[238].

MORENO–ELOLA et al. [239] ont observé un faible pourcentage de métastases lymphatiques axillaires dans les carcinomes lobulaires (32 %) par rapport aux carcinomes

canalaires (37 %), malgré la plus grande taille de la tumeur, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de corrélation entre la taille de la tumeur (T) et l'invasion axillaire (N). La littérature signale un taux de positivité de 2 ganglions pour le carcinome lobulaire et de 4,5 pour le canalaire au stade III. [105, 240]

En conclusion, l'influence de l'état ganglionnaire axillaire semble plus importante que la taille de la tumeur [114, 241], qui apparaît secondaire pour l'évaluation pronostique du carcinome lobulaire invasif du sein.

2. Facteurs histologiques :

2.1. Sous type histologique :

La variante histologique est un facteur prédictif du pronostic des carcinomes lobulaires infiltrants. L'analyse des sous types histologiques du CLI, a conclu à un résultat plus favorable de la variante classique.

Orvieto E et al. [242] ont évalué l'impact pronostique des sous types histologiques sur une série de 530 patientes atteintes de CLI. Ils ont constaté une augmentation du nombre de métastases à distance, avec diminution de la survie globale chez les patientes présentant l'une des variantes histologiques du CLI, par rapport aux patientes diagnostiquées avec CLI classique. Le pronostic défavorable de certaines variantes histopathologiques du CLI a été précédemment identifié par d'autres auteurs, bien que ces observations ont été fondées sur un nombre limité de cas [32, 243].

L'étude de Du Toit et al.[244], intéressant les cinq sous-types du CLI (classique, tubulolobulaire, solide, alvéolaire ou mixte), va dans le même sens que les études précédentes , en objectivant une différence importante entre les taux de survie des variantes tubulolobulaires et solides. La variante tubulo lobulaire avait le meilleur pronostic de tous les autres sous-types du carcinome lobulaire invasif étudiés, et éventuellement des cancers du sein en général. Cependant, le sous-type solide, avait le plus mauvais pronostic. Les trois autres variantes, n'ont

pas présenté de différence pronostique significative, en raison de leur faible nombre qui n'a pas permis de les étudier correctement.

En 2012, Lorfida M et al. [231] ont étudié une série de 981 CLI du sein diagnostiqué à l'institut européen d'oncologie entre 1994 et 2005, les sous types solides et mixtes ont présenté une différence statistiquement significative, avec un pronostic défavorable par rapport au CLI classique.

Les études récentes indiquent que la variante pléomorphe du CLI est particulièrement agressive, en raison des changements cytologiques importants, une prédisposition à l'invasion vasculaire péri tumorale, une diminution du taux d'expression des récepteurs hormonaux, et un taux plus élevé de la surexpression du gène HER2. [242, 245, 246].

Dans l'étude de Buchanan CL et al. [247], le CLI pléomorphe survient à un âge médian de 59 ans, avec une taille plus importante, comme il était plus susceptible de développer des métastases tumorales par rapport au carcinome canalaire et au CLI classique [247]. Les sites préférentiels de métastases dans ce type de CLI sont l'os, le foie, les poumons et le péritoine après une durée de suivi moyenne de 3,8 ans, et un taux plus élevé de récurrence [247].

Dans une étude récente, intéressant le profil moléculaire du CLI pléomorphe, Monhollen L et al.[248] ont démontré que le CLI pléomorphe constitue un type unique de cancer du sein, avec un mélange de caractéristiques clinicopathologiques lobulaires et canalaire. Les caractéristiques communs avec le carcinome lobulaire sont la morphologie, la réaction à la E-cadhérine et le manque de kératines basales, alors que les points de ressemblance avec le CCI sont l'agressivité clinique, un profil triple négatif et une expression accrue de la p53.

D'après Bentz JS et al. [249] , le CLI pléomorphe présente un pronostic favorable par rapport au carcinome canalaire de bas grade, mais similaire au carcinome canalaire de haut grade. La survie à 5 ans était plus courte que le CLI classique, et presque semblable à celle attendue pour le carcinome canalaire [32, 248].

En conclusion, le sous typage histopathologique du CLI est cliniquement efficace, et fournit des informations supplémentaires utiles à la décision thérapeutique, en considérant les variantes du CLI particulièrement agressives.

2.2. Grade histo-pronostique :

La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre de mitoses sont très variables d'une tumeur à l'autre. Ces différences de caractères morphologiques sont à la base de nombreux « grading » histo-pronostiques.

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histo-pronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein, et influence significativement la survie globale [250].

Mentionnons, parmi les méthodes utilisées, le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR), le haut grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic, il est corrélé à un haut risque d'extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic comme le foie et les poumons.[241]

La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants sont classés comme grade 2, en raison du pléomorphisme nucléaire modéré et du faible taux mitotique.[246,247]

Les formes classiques du carcinome lobulaire peuvent être classés comme grade1, alors que les carcinomes lobulaires pléomorphes peuvent être classés comme grade 3 si les figures mitotiques sont suffisamment présentes [252].

Dans notre série, le taux du haut grade SBR II est noté dans 65 % , suivi du SBR III dans 30%, qui étaient tous du type pléomorphe.

Les score de Scarff–Bloom et Richardson (SBR) a évolué vers le système de gradation de Nottingham, recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il se base sur la différenciation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique.[251]

Tableau XII : Nottingham pronostic index (NPI). [245]

Le grade tumoral ou tumeur grade (G) auquel est attribué un score 1—3 :
1. Bien différencié 2. Modérément différencié 3. Peu différencié
L'envahissement ganglionnaire ou « lymph node involvement » (L) auquel est attribué un score 1—3 :
1. Absence d'envahissement ganglionnaire 2. 1—3 ganglions métastatiques 3. > 3 ganglions métastatiques
Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule $NPI = G + L + (S \times 0.2)$
<i>Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes</i> <i>NPI score Pronostic Survie à 5 ans (%)</i> 1. 2,0—2,4 Excellent 93 2. 2,4—3,4 Bon 85 3. 3,4—5,4 Moyen 70 4. 5,4 Mauvais 50

Selon Stevens et al. [253], le système de gradation de Nottingham est supérieur au système SBR en matière de CLI, car il a une meilleure corrélation avec la survie des patientes. Il est également automatisé dans un seul composant, ce qui réduit la subjectivité dans l'évaluation de l'activité mitotique.

2.3. Envahissement ganglionnaire histologique :

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes [254]. De nombreuses études ont conclu que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement

ganglionnaire. Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie [251].

Mac Grogan et al. [255] ont rapporté que l'aspect uniforme des cellules tumorales du CLI, caractérisé par l'absence d'atypies cellulaires et un faible taux mitotique rend la détection des cellules lobulaires cancéreuses dans les ganglions lymphatiques métastatiques plus difficile. L'envahissement ganglionnaire est, alors sous-estimé pour ce type histologique, avec un taux élevé de faux négatifs, ce qui justifie un recours plus fréquent à l'immunohistochimie en cas de doute.[63]

Pour Fortunato et al [54] le taux d'envahissement ganglionnaire des CLI était de 33%, alors que dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire histologique (PN) était plus fréquente avec un taux de 70 % des cas.

2.4. Emboles vasculaires :

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [26]. Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale [47].

De nombreux auteurs rapportent la présence moins fréquente d'embolies vasculaires dans le CLI [61,63,229] , qui peut constituer un facteur de bon pronostic pour ce type histologique .

Dans notre étude, on a noté 7 cas d'embolies vasculaires soit 35%, rejoignant les données de la littérature.

2.5. Immunohistochimie :

L'étude et l'analyse des facteurs pronostiques immunohistochimiques des CLI, permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez

Lesquelles les tumeurs vont s'exprimer de façon agressive et par conséquent d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adéquate [251].

a. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic, ces protéines intracellulaires liant l'œstrogène et la progestérone sont indispensables pour espérer que la tumeur soit hormonosensible.

L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs à la progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants. [256]

La grande majorité des carcinomes lobulaires infiltrants montrent une forte expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, ce qui les rends candidats au traitement hormonal, améliorant en même temps le pronostic.[63,101, 257]

Dans le tableau ci-dessous on compare les taux de récepteurs hormonaux retrouvés dans notre série aux données de la littérature.

Tableau XIII: Taux des récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de CLI.

Auteurs	Nombre de patients	RE Positifs(%)	RP Positifs(%)
Korhonen et al.[112]	295	92%	72%
Molland et al.[101]	182	92%	82%
Mathieu et al.[219]	38	91%	71%
Arprino et al.[63]	4140	92,7%	64,4
Coradini et al.[258]	67	96%	76%
Mersin et al.[111]	65	43%	-
Notre etude	20	100%	100%

b. L'oncogène C-erbB-2 (ou HER-2):

C'est un proto-oncogène situé sur le bras long du chromosome 17q21, il peut être surexprimé dans 30% des cancers du sein et s'avère être un facteur de mauvais pronostic par

diminution de la survie globale et du délai de rechutes, il intervient dans la cancérogenèse mammaire par amplification et / ou surexpression de son produit la protéine HER-2 qui est utilisée comme outil de suivi des cancers du sein métastatique sur exprimant HER-2 [259].

Cette surexpression est habituellement liée à une amplification du gène qui peut être mise en évidence par hybridation in situ fluorescente (FISH), permettant de sélectionner les patientes qui vont bénéficier de la thérapeutique ciblée par Trastuzumab (Herceptin®)[260] . Cette recherche de l'amplification du gène est réalisée quand la détection immunohistochimique de la protéine aboutit à un score de 2 ou 3+.

Dans les CLI, l'expression et / ou l'amplification génique de la protéine HER2 sont des événements rares. La variante pléomorphe des carcinomes lobulaires, en particulier de grade 3 représente une exception à cette règle, avec une surexpression de la protéine HER 2. [261 , 262].

Pour ARPINO [63], seuls 5-10% des CLI ont présenté une surexpression de la protéine HER2, qui intéressait essentiellement les variantes du CLI. Alors que pour LEE [229], la surexpression de la protéine HER2 a été retrouvée chez seulement 2,5%.

Dans notre étude, une surexpression de la protéine HER2 a été notée chez 40% des patientes, qui présentaient le plus souvent une forme variante du CLI, rejoignant les données de la littérature.

Tableau XIV: surexpression de la protéine HER2 dans CLI selon différentes séries.

Etudes	surexpression de la protéine HER2
Arprino[63]	10%
Ju-hyun lee[229]	2,5%
Notre étude	40%

c. La E cadhérine [263, 264, 265] :

La protéine transmembranaire E-cadhérine qui médie adhésion cellule-cellule et agit comme un facteur suppresseur d'invasion, a été signalée comme étant un marqueur fiable dans la différenciation des carcinomes mammaires canaux et lobulaires.

Les carcinomes canaux expriment habituellement la E-cadhérine, lorsqu'elle est négative dans les carcinomes lobulaires infiltrants. Par conséquent, l'absence de l'E-cadhérine joue un rôle important dans le diagnostic des carcinomes lobulaires. En plus de l'histologie conventionnelle, une réaction E-cadhérine négative est le marqueur immunohistochimique le plus utile. A l'inverse, dans un sous-type peu différencié des carcinomes canaux (moins de 15%), l'expression de la E-cadhérine peut être absente. Dans ces cas, d'autres caractéristiques morphologiques telles que la formation de tubules, le statut des récepteurs hormonaux et l'immunohistochimie supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic d'un carcinome canalaire à E-cadhérine négative.

d. La protéine 53 :

Anti-oncogène localisé sur le chromosome 17 en p13,1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, sa surexpression était significativement liée au risque élevé de rechutes locales chez des femmes traitées de façon conservatrice et sans irradiation[266].

Selon JUNG [59] et ARPINO [63], le CLI présente une faible expression de la P53, concordant avec un bon pronostic.

e. Marqueurs de prolifération cellulaire :

Différents anticorps liés au cycle cellulaire sont utilisés pour déterminer la prolifération cellulaire.

Le Ki67 (ou Mib-1) détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente (G0). Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et le comptage mitotique. La valeur moyenne positive des cellules Ki67, dans les

tumeurs mammaires est de 15%. Ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [267].

Pour les carcinomes lobulaires infiltrants, l'index de prolifération est généralement faible, lié ainsi à une meilleure survie.[268]

f. Analyse de l'ADN : Cytométrie en flux :

Cette technique permet de quantifier le pourcentage de cellules dans les différentes phases de division cellulaire ainsi que l'analyse du contenu en ADN (ploïdie). Un contenu anormal en ADN (aneuploïdie) ou une prolifération cellulaire élevée (fraction élevée en cellules en phase S) sont des facteurs de mauvais pronostic du cancer du sein.[251]

Plusieurs auteurs, ont montré que les tumeurs aneuploïdes, ainsi que les tumeurs ayant une fraction cellulaire en phase S intermédiaire ou haute, entraîne une diminution de la survie sans rechutes, de la survie sans métastases et de la survie globale. [251 ,269]

Les résultats de l'étude de ARPINO [63], démontrent que les carcinomes lobulaires sont plus susceptibles d'avoir une fraction faible en cellules en phase S et qu'ils sont diploïdes avec un taux de 69,8% contre seulement 43,6% pour les CCI.

VIII. PRONOSTIC :

1. Survie :

L'évolution des CLI traités de façon optimale est le plus souvent favorable. [270]
MORENO–ELOLA et al. [239] ont réalisé une étude descriptive

multidisciplinaire, rétrospective et prospective, dans divers centres, sur une population de 404 patientes ayant un diagnostic de carcinome invasif du sein de type lobulaire pur ou mixte, dans cette étude, la survie globale était de 89,4 % à 1 an , 86,1 % à 2 ans, 81,8% à 4 ans, 77,2 % à 6 ans et enfin 65,5 % à 8 ans. La survie globale à 10 ans étaitde 65 %.

MORENO–ELOLA et al. [239] ont conclu que le pronostic du carcinome lobulaire invasif du sein est favorable, avec un taux de survie de plus de 50 % des patientes après une durée de suivi de 17 ans.

D'autres études menées à ce sujet confirment les résultats de MORENO–ELOLA et confirment l'évolution souvent favorable des CLI. [128, 197, 209, 273]. (TableauXV)

Tableau XV: Survie globale du carcinome lobulaire invasif.

ETUDES	Survie à 1 an	Survie à 5ans	Survie à 8 ans	Survie à 10 ans	Survie à 17 ans
Sariego J et al.[273]	94,6%	75%	–	64 ,3%	–
Elston CW et al.[274]	89%	80,5%	67%	–	–
Sastre–Garau J et al.[128]	93%	87%	–	67%	–
Yeatman TJ et al.[128]	95%	77%	–	–	–
Moreno–Elola et al.[229]	89,4%	80,8	65,5%	65%	54,5%

A stade initial égal, il ne semble pas y avoir de différence de pronostic entre les cancers lobulaires infiltrants et les cancers canaux infiltrants [275]. Silverstein et Toikkanen [105,276] retrouvent même, à stade égal, un meilleur pronostic des CLI par rapport aux CCI. Arpino [63] a comparé rétrospectivement 4140 patientes atteintes d'un CLI à 45 169 patientes atteintes d'un CCI avec une médiane de suivi de 87 mois.

La survie sans rechute à cinq ans et la survie globale ont été identiques dans les deux groupes respectivement : 87,5 vs 83,5 % et 85,6 vs 84,1%.

Tableau XVI : Différence en survie globale et survie sans récurrence entre CLI et CCI.

Etudes	Année	Nombre totale	Nombre de CLI	Durée suivi (mois)	Différence en survie globale	Différence En survie sans récurrence
Dian [277]	2009	2058	411	57	CLI MEILLEUR	
Pestalozzi [110]	2008	9374	767	156	–	–
Rakha [233]	2008	3316	415	76		
Arprino [63]	2004	49309	4140	87	Aucune	Aucune
Sastre [60]	1996	11036	726	82	Aucune	Aucune
Mhuirheartaigh [278]	2008	633	211	78	Aucune	Aucune
Bollet [279]2008	2008	750	78	117	Aucune	Aucune
Cristofanilli [280]	2006	1034	122	70	CLI Meilleur	CLI Meilleur
Vo [281]	2006	1210	84	129	Aucune	Aucune
Tubiana [282]	2006	860	118	65	CLI Meilleur	CLI Meilleur
Santiago [283]	2005	1148	100	105	Aucune	Aucune
Korhonen [284]	2004	590	295	61	Aucune	Aucune
Ugnat [285]	2004	2192	233	45	Aucune	Aucune
Mersin [286]	2003	510	65	44	Aucune	Aucune
Sinha [287]	200	318	106	73	CLI Meilleur	Aucune
Peiro [282]	2000	1241	93	133	–	Aucune

2. Récurrence :

La récurrence loco- régionale est définie comme réapparition de cancer invasif dans le sein traité, ganglions axillaires, supra claviculaires ou mammaires internes avant ou simultanément avec l'apparition à distance de métastases. Elle incite le chirurgien à respecter scrupuleusement les marges de sécurité lors de la tumorectomie.

Il existe une corrélation significative entre le nombre de lobules envahis et la fréquence des récurrences. Celle-ci augmente si le nombre est supérieur ou égal à 10 lobules envahis.[289, 290]

Au moment de la récurrence locale, un facteur pronostique a eu 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 [63].

Dans l'étude de Pestalozzi et al. [110] le taux de récurrence locale des CLI, n'était pas supérieur au taux de récurrence des CCI. Cependant, le taux de récurrence contralatérale était significativement augmenté chez les patientes avec CLI dans la série d'Arpino [63].

Parmi les patientes qu'on a suivit, aucun cas de récurrence locale n'a été noté.

Tableau XVII : Taux de récurrence locorégionale et à distance : CLI vs CCI.

	Pestalozzi [110]		Rakha, Nottingham [233]		Arpino,USA [63]		Sastre, Paris [60]	
Type histologique	CLI	CCI	CLI	CCI	CLI	CCI	CLI	CCI
Nombre	767	8607	415	2901	4140	45169	288	5448
Récurrence locale (%)	9,3	7,7	7	7,7	-	-	-	-
Récurrence contralatérale (%)	4,9	3,7	-	-	20,9	11,2	-	-
Récurrence à distance (%)	31	27,4	28	27,2	4,3	5,7	3,89	3,48

3. METASTASES :

Le CLI métastase par voie hématogène ou par voie lymphatique. Son mode de diffusion métastatique est différent de celui des CCI. Le CLI donne fréquemment des métastases au niveau du péritoine, du rétropéritoine, de l'os, des méninges, de l'estomac, du tractus digestif, de la

moelle osseuse ainsi qu'au niveau des organes gynécologiques, et on observe moins de métastases pleuropulmonaires. [291]

Fondriner et al. [292] ont comparé l'évolution métastatique des carcinomes canalaire et lobulaire du sein à partir de deux séries appariées (376 patientes), ils ont constaté que les métastases hépatiques, pulmonaires et cérébrales apparaissent beaucoup plus fréquemment dans le CCI. Les métastases digestives, péritonéales et gynécologiques sont beaucoup plus caractéristiques du CLI. Il n'y a aucune différence de survie (globale et sans événement) entre les deux populations. Ces résultats confirment donc les différences d'évolution métastatique et posent le problème de l'inadaptation des bilans d'extension actuellement proposés pour les CLI. [292]

Les métastases intra-abdominales sont souvent situées à la surface des séreuses, du rétropéritoine ou des ovaires. On note parfois un simple épaissement sans masse nettement individualisable. Les métastases rétro péritonéales peuvent entraîner un engainement des uretères [293].

Le diagnostic de métastases au niveau de l'estomac est également difficile et le diagnostic de limite gastrique peut être porté à tort [294]. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti- GCDP 15 peut aider au diagnostic. Il faut savoir qu'il existe des récepteurs des œstrogènes au niveau des cancers gastriques [295]. Leur présence ne signifie donc pas nécessairement l'existence de métastases.

Les métastases au niveau de l'utérus peuvent poser un problème diagnostique chez une patiente présentant des métrorragies. En effet, les cellules cancéreuses sont mêlées aux cellules du stroma endométrial normal et peuvent passer inaperçues lors d'un curetage [296].

La connaissance de la diffusion métastatique du CLI est essentielle pour l'interprétation des images lors d'un bilan d'extension, afin de détecter une localisation métastatique de la maladie.

Dans notre série une patiente a présenté une localisation secondaire cérébrale et osseuse au moment du diagnostic.

Tableau XVIII: Localisations métastatiques des CLI.

Études	Os (%)	Poumon (%)	Foie (%)	Système nerveux central (%)
Pestalozzi [110]	15,6	1,6	4,4	1,1
Rakha [233]	44	8	7,3	1,7
Arpino [63]	34,6	9	7,3	1,7
Sastre [60]	50	11,5	23	12
Notre étude	5%	–	–	5%

IX. SURVEILLANCE :

Le but de la surveillance est de déceler une éventuelle récurrence locale ou à distance de la tumeur, le plus précocement possible, mais aussi de détecter et traiter les effets secondaires du traitement.

1. Surveillance locorégionale: [297]

La plus utile car elle est susceptible d'améliorer la survie, elle repose essentiellement sur l'examen clinique et la mammographie.

- La réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois la première année et tous les 6 mois ensuite jusqu'à 5ans, puis 1 fois par an à vie. Cet examen porte sur les 2 seins, la paroi thoracique, les aires ganglionnaires satellites.
- La pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation préalable de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.
- La réalisation de la 1ère mammographie 6 mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans, elle doit concerner aussi le sein controlatéral vu la fréquence des cancers controlatéraux pour les CLI.

2. Surveillance générale : [297]

Elle vise à rechercher d'éventuels symptômes de métastases, plus de la moitié des métastases sont découvertes par l'examen clinique et l'interrogatoire, la radiographie thoracique sera réalisée chaque année ainsi qu'un dosage des marqueurs tumoraux.

Un examen gynécologique s'impose également chaque année, surtout chez les femmes sous tamoxifène, avec la réalisation d'une échographie pelvienne devant tout symptôme clinique.

Les autres examens para cliniques à réaliser en cas de symptômes sont:

- Osseux : une scintigraphie osseuse.
- Hépatiques : une échographie hépatique, bilan hépatique
- Neurologiques : une TDM cérébrale.

Quant aux marqueurs tumoraux, ils permettent de détecter précocement des métastases infracliniques, mais leur impact sur la survie n'est pas clairement démontré. [298]



CONCLUSION

Le carcinome lobulaire infiltrant reste rare, mais son incidence a nettement augmenté durant les dernières années, ce qui justifie la connaissance des particularités de ce type de cancer mammaire. Cette étude a permis de ressortir les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, et évolutives.

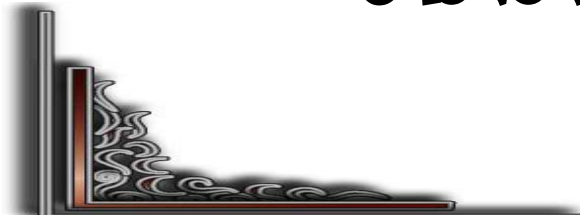
Le CLI possède des caractéristiques clinico-pathologiques particulières avec une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic, un risque accru de multifocalité, multicentricité et bilateralité.

Le CLI peut poser un problème diagnostique en raison de son manque de spécificité clinique et radiologique. La cytologie peut être faussement rassurante d'où l'importance de la microbiopsie. L'IRM mammaire doit figurer dans le bilan préopératoire à chaque fois qu'un traitement conservateur est proposé.

Du point de vue histologique, le carcinome lobulaire infiltrant se présente très souvent sous sa forme classique, avec une forte expression des récepteurs hormonaux, un bas grade histopronostique et l'absence d'expression de l'antigène E-cadhérine. Par ailleurs, il métastase plus fréquemment au niveau de l'os, des méninges et du tractus digestif que le CCI.

Sur le plan thérapeutique, il y a peu de spécificité thérapeutique des carcinomes lobulaires infiltrants par rapport aux carcinomes canaux infiltrants. Cependant, il semble qu'il ne constitue pas une indication favorable à la chimiothérapie néoadjuvante. Bien que les CLI paraissent être de bon pronostic, car souvent de bas grade histopronostique avec des récepteurs hormonaux positifs, leur évolution ne semble pas différente de celle des CCI.

Les technologies émergentes telles que la cartographie du génome d'ADNc peuvent encore élucider les différences moléculaires, permettant d'entrevoir une nouvelle stratégie dans la prise en charge de ce type histologique. Il est également nécessaire d'établir des études concernant la survie et le pronostic à long terme du carcinome lobulaire infiltrant. Le succès de ces études dépendra de collaborations étroites entre chercheurs de différentes disciplines, de la qualité du suivi des patientes, et le mode d'archivage sans lesquels toutes ces études seraient peu contributives à la compréhension de cette pathologie et à la prise en charge des malades dans notre contexte.



ANNEXES

Annexe 1:

Classifications de Chevalier et Sataloff :

Ce sont des classifications qui permettent l'évaluation histologique de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. Elles se basent sur l'analyse des reliquats tumoraux mammaires et axillaires.

3-1-Grade de Chevallier :

- Grade 1 : absence de toute cellule tumorale macroscopiquement et histologiquement.
- Grade 2 : présence de carcinome in situ dans le sein, sans cellule tumorale invasive et pas de métastase axillaire.
- Grade 3 : présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec des altérations stromales comme la sclérose et la fibrose.
- Grade 4 : peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur.

3-2- Grade de Sataloff :

- Tumeur primaire mammaire :
 - TA : effet thérapeutique total ou presque total.
 - TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total.
 - TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique.
 - TD : pas d'effet thérapeutique.
- Ganglions axillaires :
 - NA : présence d'un effet thérapeutique, pas de maladie métastatique résiduelle.
 - NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique.
 - NC : présence d'un effet thérapeutique mais avec métastase axillaire toujours présente.
 - ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.

Annexe 2:

Classification ACR–BIRADS des anomalies mammographiques:

La classification BI–RADS comporte sept catégories :

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 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

- Opacité ronde avec macro calcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intra mammaire.
- 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 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, 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) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.

ACR 4 : 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 liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, 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 : Anomalie évocatrice d'un cancer :

- Micro calcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie dont la topographie est galactophorique.
- Micro calcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Micro calcifications groupées ayant augmenté en nombre ou dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes.
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers –opacité spiculée à centre dense.

ACR 6 : Résultat de biopsie connu: malignité prouvée. Une action appropriée doit être entreprise. Utilisée dans le bilan d'extension et pré thérapeutique de lésions malignes biopsiées.

ANNEXES 3 :

Classification OMS 2012 du cancer du sein :

Carcinome de type non spécifique (TSN)

Carcinome de type spécifique :

- Carcinome lobulaire
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome micropapillaire
- Carcinome métaplasique

...

Types rares :

Carcinome sécrétant

Tumeurs des glandes salivaires

ANNEXES 4:

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100%	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

ANNEXE 5 :

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom.....
Age
Sexe : F : ☐ M : ☐
Date de la 1^{ère} consultation :
Profession.....
Statut matrimonial
Niveau socio-économique
Mutualiste : ramédiste :autres :
N° de dossier :
Adresse :

Antécédents et facteurs du risque :

1 / Gynéco-obstétricaux :

-Age de la ménarche : <12ans >12ans :
-Gestité : -parité :
-Age de la première grossesse : >30 ans <30ans
-Mode d'allaitement : -Maternel : -Artificiel :
- Duré :
-Contraception : -Hormonal : oui non :
-Durée :
- Ménopause : - Oui : - Non :
- Si oui âge : <55ans >55ans :
-Traitement hormonal substitutif : -oui : - non : - duré :
-Mastopathie connue : -Oui : - Non :
- Type :
-Antécédents personnels de KC gynécologique : - Oui : - Non :
-Si oui type :

2/ Médicaux :

-Néoplasie connue : -Oui : - Type :
-Non :

-épaississement de la peau en regard : oui non
-désorganisation architecturale : oui non
-Autres:

✕Échographie mammaire : oui : non : Date :

*Anomalies :

*Caractéristiques échographiques :

-
-

Conclusion : ACR : Birads :

✕IRM : oui : Non :

Si oui résultats :

✕Autres :

2/ Histologie :

a-Examen a visé diagnostic :

* biopsie ✕ * Ex. Extemporaneé ✕ * cytoponction : ✕

*Référence :

✕Résultats de la biopsie

- Carcinome lobulaire in situ ✕ -carcinome lobulaire invasif

-SBR :

-Emboles vasculaires : + -

-Engrainement péri nerveux : ✕

b- Anapath de la pièce opératoire :

- Curage ganglionnaire : oui : non :

- Effraction capsulaire :oui : non :

- Limites saines : oui : non :

- SBR :

- Emboles vasculaires : + -

- Engeignement péri nerveux : ✕

c- le profil hormonal : oui : ✕ non :

RE : + - : %

RP : + - :%

HER2 : + ++ (CISH : oui non) /(FISH : oui non) +++

Bilan d'extension :

- 139 -

3-dose :
 4- fractionnement : classique (2Gy/S) : ☐ hypo fractionné : ☐
 5-étalement : (durée) :
 6-Complications : Oui ☐ non ☐
 Radiomucite :
 Radiodermite :
 *Chimiothérapie :
 *Neo adjuvante : ☐ adjuvante : ☐ palliative : ☐
 *Protocole :
 *Nombre de cycle :
 *Complications : oui ☐ non ☐
 - C non spécifiques : -hématologiques : anémie ☐ thrombopénie ☐ neutropénie ☐
 -digestives : nausées ; vomissements : ☐ diarrhées : ☐
 -alopécie : ☐
 - C spécifiques : C cardiaques : ☐
 C neurologiques :
 *Hormonothérapie : Oui ☐ Non ☐
 anti estrogènes: ☐ antiaromatases : ☐
 Durée prescrite :
 *Thérapie ciblée : *Oui ☐ *Non ☐
 *Type :
 * Durée :
 * Nombre de cycle
 * Dose de charge : Dose d'entretien :
Evolution :
 -Récidive : - <6mois : >6mois :
 - Locorégionale :
 -A distance : sites :
 - Traitement envisagé :
Surveillance :
 -clinique : ☐
 -para clinique : échographie : ☐ radio thorax : ☐ echo
 mammographie : ☐ CA15-3 : ☐
 -Date de dernière consultation :
 -Décès: oui ☐ non ☐
 Cause :



RÉSUMÉS

Résumé

Les carcinomes lobulaires infiltrants représentent le deuxième type de cancer

Invasif du sein après les cancers canaux infiltrants et comptent pour plus de 10 % des cancers invasifs du sein

Nous avons mené une étude rétrospective sur 20 cas de carcinome lobulaire infiltrant sur une période de 2 ans, allant de Janvier 2014 à Janvier 2016 colligés au sein du service d'oncologie et de radiothérapie à hôpital Mohamed VI de Marrakech,

L'objectif de notre étude est d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutifs du carcinome lobulaire infiltrant du sein.

L'incidence du carcinome lobulaire infiltrant dans notre étude était de 5,02 % du nombre global des cancers du sein.

La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 40 et 50 ans, avec un âge moyen de 49,8 ans.

Il s'agissait dans la majorité des cas de la forme histologique classique (65%), d'un bas grade Scarf-Bloom et Richardson (SBR II) (85 %) et la totalité des patientes exprimaient les récepteurs hormonaux (100%).

La chirurgie radicale type Patey a été réalisée chez 55 % des patientes tandis que dans 45 % des cas elle succédait à un traitement conservateur.

Une chimiothérapie néoadjuvante a été délivrée dans 2 cas (10%), une chimiothérapie adjuvante dans 17 cas (85%) et une chimiothérapie palliative chez le cas métastatique. Les autres traitements adjuvants étaient la radiothérapie dans 17 cas soit 85%, l'hormonothérapie en adjuvant dans 19 cas soit 95% et la thérapie ciblée en adjuvant dans 8 cas soit 40%.

L'évolution a été marquée par un seul cas de métastases osseuses et cérébrales.

Le carcinome lobulaire infiltrant du sein reste rare, avec un profil clinico-pathologique particulier. Son diagnostic clinique et radiologique est difficile. Actuellement, leur traitement et leur pronostic ne diffère pas de celui des carcinomes canaux infiltrants.

Summary

The invasive lobular carcinomas are the second type of cancer Invasive breast cancer after invasive ductal and account for over 10% of invasive breast cancer.

We conducted a retrospective study of 20 cases of invasive lobular carcinoma over a period of 2 years from January 2014 to December 2015 collected within the oncology and radiotherapy Mohamed VI hospital in Marrakech,

The objective of our study is to investigate the different epidemiological, clinical, paraclinical, pathological, treatment and outcome of invasive lobular carcinoma of the breast.

The incidence of invasive lobular carcinoma in our study was 5.02% of the total number of breast cancers.

The age group most affected age group was between 40 and 50 years, with a mean age of 49.8 years.

It was in the majority of cases of classical histological form (64.70%), a low grade Scarf-Bloom and Richardson (SBR II) (85%) and all patients expressing hormone receptors (100%).

The radical-type Patey surgery was performed in 55% of patients while in 45% of cases it succeeded a conservative treatment.

Neoadjuvant chemotherapy was delivered in 2 cases (10%), and adjuvant chemotherapy in 17 cases (85%). The other adjuvant treatments were radiotherapy in 17 cases (85%), hormone therapy in 19 cases (95%) and targeted therapy in 8 cases (40%).

The evolution was marked by a single case of bone and brain metastases.

Invasive lobular carcinoma of the breast is rare, with a profile clinico particular disease. Its clinical and radiological diagnosis is difficult. Currently, the treatment and prognosis is no different from that of invasive ductal carcinomas.

ملخص

يعد السرطان الفصيصي الغازية ،النوع النسيجي الثاني لسرطان الثدي، حيث يمثل ما بين 10 الى 15 % من جميع سرطانات الثدي .هدف هذا البحث هو دراسة المميزات الوبائية ، السريرية، التشريحية والعلاجية لهذا النوع و ذلك للمكانة التي يحتلها سرطان الثدي ضمن السرطانات الأنثوية .

يتجلى عملنا هذا في دراسة 20 من السرطان الفصيصي الغازي للثدي التي تم استشفائها بمصلحة امراض السرطان والانكولوجيا بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش ، خلال السنتين 2014 و 2015 .تم جمع البيانات الديمغرافية ، ظروف وطرق التشخيص، خصائص الورم وتقييم مدى حياة المرضى .

تردد سرطان الثدي الفصيصي الغازي بلغ 5,02% من مجموع حالات سرطان الثدي . الشريحة العمرية الأكثر تعرضا للمرض هي الفئة من 40 الى 50 سنة ، مع متوسط السن 49,8 سنة.

من الناحية التشريحية المرضية فقد كان الشكل النسيجي الكلاسيكي للسرطان الفصيصي هو النوع الأكثر ترددا.

الغزو العقيدي النسيجي وجد عند 14 حالة، بينما وجدت المستقبلات الهرمونية عند 20 مريضة.

من الناحية العلاجية استفادت 100% من مريضاتنا من عمليات استئصال جذرية للثدي . المعالجة الكيميائية خصت 17 مريضة بينما استفادت 17 مريضات من العلاج بالأشعة و 19 مريضات من علاجات هرموني والعلاج الموجه عند 8 مريضة.

السرطان الفصيصي هو نوع أقل شيوعاً من سرطان الثدي لكنه يتميز بخصائص سريرية و تشريحية خاصة مع صعوبة التشخيص السريري والإشعاعي . الجراحة الجذرية مع المعالجة الكيميائية والإشعاعية و /أو المعالجة الهرمونية ، كان علاج الإختيار لأغلبية المريضات و ذلك ناتج لإكتشاف المرض في مراحل متأخرة.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. 1.**
Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA 2003; 289: 1421-4.
2. **Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, et al.**
Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. Int J Cancer 2003; 107: 778-81.
3. **Ewing, James.**
Neoplastic diseases. WB Saunders, 1919.
4. **Foote FW Jr, Stewart FW.**
Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941; 17: 491-96.
5. **Foote FW Jr, Stewart FW.**
A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery 1946; 19: 74-99.
6. **Newman W.**
Lobular carcinoma of the female breast: report of 73 cases. Ann Surg 1966; 164: 305-14.
7. **Clough, K. B., D. Heitz, and R. J. Salmon.**
"Chirurgie loco-régionale des cancers du sein. Encycl Méd Chir." (2003): 41-970.
8. **Kamina, Pierre.**
Anatomie opératoire: gynécologie & obstétrique. Maloine, 2000.
9. **Salmon, Michel.**
Les artères de la glande mammaire. Masson, 1939.
10. **Moore, Keith Lean, and Arthur F. Dalley.**
Anatomie médicale. De Boeck Supérieur, 2001.

11. **Netter, Frank .**
Atlas d'anatomie humaine par Masson ed 2009.
12. **Travade, Armelle, Alain Isnard, and Henry Gimbergues.**
Imagerie de lapathologie mammaire.
Masson, 1996.
13. **Wheater Pr, Burkit HG, Daniels VG.**
histologie fonctionnelle.
Manuel etAtlas 2ème édition . Medsi/Mc Graw-hill ed 1979
14. **Robbins.**
Anatomie pathologique. Bases morphologiques et physiologiques
des maladies .
Traduit par RS Cotran , V Kumar , T Collins . Piccin ed ;2000
15. **Ahmed, Ali.**
Diagnostic breast pathology: a text and colour atlas.
ChurchillLivingstone, 1992.
16. **Encha-razavi, Férechté et Escudier, Estelle.**
Anatomie et histologie del'appareil reproducteur et du sein: Organogenèse et
tératogenèse.
ElsevierMasson, 2012.
17. **Étienne Cabarrot.**
Histoire naturelle des cancers du sein Encycl.
Med. Chir,Gynécologie, [865-A-10] 2000.
18. **Stevens, Alan, Lowe, James, et Young, Barbara.**
Anatomie pathologique.
DeBoeck, 2004.
19. **Dabakuyo TS, et al.**
Population-based study of breast cancer survival in Coted'Or (France): prognostic factors
and relative survival.
Ann Oncol. 2008;19(2):276-83.
20. **Tavassoli F.A, Devilee P. WHO.**
Pathology and genetics.
Tumors of thebreast and femal genital organs.2003.

21. **Trojani M, Mac Grogan G.**
Anatomie pathologique du sein.
Encyclopédiemédicale et chirurgicale 1998 [810-B-10] .
22. **Ciobanu, M., et al.**
"Breast invasive lobular carcinoma: a retrospectiveclinicopathologic study of 25 cases."
Romanian journal of morphology andembryology= Revue roumaine de morphologie et
embryologie 53.3 (2012):
533.
23. **Wheeler DT, Tai LH, Bratthauer GL, Waldner DL, Tavassoli FA.**
Tubulolobular carcinoma of the breast : an analysis of 27 cases of a tumorwith a hybrid
morphology and immunoprofile.
Am J Surg Pathol 2004 ;28(12):1587–1593.
24. **Marchio C, Sapino A, Arisio R, Bussolati G.**
A new vision of tubular andtubulo–lobular carcinomas of the breast, as revealed by 3–D
modelling.
Histopathology 2006 ; 48(5):556–562.
25. **Wheeler DT, Tai LH, Bratthauer GL, Waldner DL, Tavassoli FA.**
Tubulolobular carcinoma of the breast : an analysis of 27 cases of a tumorwith a hybrid
morphology and immunoprofile.
Am J Surg Pathol 2004 ;28(12):1587–1593.
26. **Philippidou, Marianna et Pinder, Sarah E.**
Invasive Lobular Carcinoma ofthe Breast.
Surgical Pathology Clinics, 2012, vol. 5, no 3, p. 545–566.
27. **Rosai J.**
Ackerman's surgical pathology.
8th ed. St Louis : Mosby, 1996.
28. **Rosen PP.**
Breast Pathology : Diagnosis by Needle Core Biopsy.
Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkin's, 1999.
29. **Kostopoulos I, Barbanis S, Mylona E, Papadopoulos S, Papadimitriou C.**
Histiocytoid breast carcinoma : a case report of an uncommon histologic
variant of lobular carcinoma.
Ann Pathol 2003 ; 23(3):249–252.

30. **Steinbrecher JS, Silverberg SG. Signet–ring cell carcinoma of the breast.**
Themucinous variant of infiltrating lobular carcinoma ?
Cancer 1976 ; 37(2):828–840.
31. **Tavassoli, Fattaneh A., and Peter Devilee.**
Pathology and genetics oftumours of the breast and female genital organs.Vol. 4. World
Health
Organization, 2003.
32. **Weidner N, Semple JP.**
Pleomorphic variant of invasive lobular carcinomaof the breast.
Hum Pathol 1992 ; 23(10):1167–1171.
33. **Bentz JS, Yassa N, Clayton F.**
Pleomorphic lobular carcinoma of the breast :clinicopathologic features of 12 cases.
Mod Pathol 1998 ; 11(9):814–822.
34. **Palacios, José, Sarrió, David, García–macias, María C., et al.**
Frequent Ecadheringene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular
carcinoma of the breast.
Modern pathology, 2003, vol. 16, no 7, p. 674–678.
35. **C. Moutafoff , C. Coutant , C. Bezu , M. Antoine , G. Werkoff , A. Benbara , S. Uzan , R.**
Rouzier Facteurs predictifs et pronostiques des cancers du sein multifocaux.Gynecologie
Obstetrique & Fertilité 39 (2011) 425–432
36. **Yeh, I–Tien, and Carolyn Mies.**
Application of immunohistochemistry tobreast lesions.
Archives of pathology & laboratory medicine 132.3 (2008):349–358.
37. **Elston CW et al.**
Pathological prognostic factors in breast cancer. I.
Thevalue of histological grade in breast cancer: experience from a large studywith long–
term follow up.
Histopathology 1991; 19 : 403–410.
38. **S.J. Schnitt and L.C.**
Collins, Biopsy Interpretation of the Breast, BiopsyInterpretation Series, 1009: Wolters
Kluwer Health.

39. **Z.Varga et al.,**
Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer,
Histopathology 44(4) (2004), 332–338.
40. **R. Mahler–Araujo et al.,**
Reduction of E-cadherin expression is associated with non-lobular breast carcinomas of basal-like and triple negative phenotype,
J Clin Pathol 61(5) (2008), 615–620.
41. **T. Moriya et al.,**
The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions,
Pathology 41(1) (2009), 68–76.
42. **S.E. Shackney and J.F. Silverman,**
Molecular evolutionary patterns in breast cancer,
Adv Anat Pathol 10 (2003), 278–290.
43. **T. Nishizaki, K. Chew, L. Chu, J. Isola, A. Kallioniemi, N. Weidner and F.M. Waldman,**
Genetic alterations in lobular breast cancer by comparative genomic hybridization,
Int J Cancer 74 (1997), 513–517.
44. **Edge, Stephen B., and Carolyn C. Compton.**
The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of surgical oncology 17.6 (2010): 1471–1474.
45. **I. Treilleux, A. Brémond.**
Pronostic des cancers du sein. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie, 865–F–20, 2002, 7 p4.
46. **Attia N. et al. Prognostic Factors in Node–Negative Breast Cancer : a Review of Studies With Sample Size More Than 200 and Follow–Up More Than 5 Years** Ann of Sur, Vol. 235, No. 1, 10–26 ; 2002.
47. **Bar Chikman, M. D., Ron Iavry, M. D., Tima Davidson, M. D., et al.**
Factors affecting rise in the incidence of infiltrating lobular carcinoma of the breast. 2010.

48. **Henson D, Tarone RA.**
A study of lobular carcinoma of the breast based on the Third National Cancer Survey in the United States of America. *Tumori* 1979; 65: 133–42.
49. **Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF.**
Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31: 110–16.
50. **Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. 1.**
Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421–4.
51. **Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, et al.**
Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer* 2003; 107: 778–81.
52. **Li CI, Malone KE, Porter PL.**
Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289(24): 3254–63.
53. **Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR.**
Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65–79 years of age. *Int J Cancer* 2003; 107(4): 647–51.
54. **Lopez JK, Bassett LW.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics* 2009; 29: 165–76.
55. **Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ.**
Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 323–32.
56. **Weinstein SP, Orel SG, Heller R, et al.**
MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 399–406.
57. **Ravdin, Peter M.**
Hormone Replacement Therapy and the Increase in the Incidence of Invasive Lobular Cancer.
Breast disease, 2008, vol. 30, no 1, p.3–8.

58. **Wasif, Nabil, Maggard, Melinda A., KO, Clifford Y., et al.**
Invasive lobularvs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes.
Annals of surgical oncology, 2010, vol. 17, no 7, p. 1862–1869.
59. **Jung, So-Youn, Jeong, Junsoo, Shin, Seung-Ho, et al.**
The invasive lobularcarcinoma as a prototype luminal A breast cancer: A retrospective cohortstudy.
BMC cancer, 2010, vol. 10, no 1, p. 664.
60. **Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al.**
Infiltrating lobular carcinoma ofthe breast.
Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data onconservative therapy and metastatic patterns.Cancer 1996;77:113–20).
61. **Khelifi, A., Ziadi, S., Trimeche, M., et al.**
Étude clinicopathologique descarcinomes lobulaires du sein dans le Centre tunisien: à propos de 74cas.
Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 2011, vol. 3, no 3, p. 155–162.
62. **C. El Alouani, M. Khouchani, A. Benhmidoune, et al.**
Caractéristiquesclicopathologiques, thérapeutiques et évolutives du cancer lobulaire du seindans la région de Marrakech.
Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 6–7, October 2010, Page 639.
63. **Arpino, Grazia, Bardou, Valerie J., Clark, Gary M., et al.**
Infiltrating lobularcarcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome.Breast
Cancer Res, 2004, vol. 6, no 3, p. R149–R156.
64. **Fortunato, Lucio, Mascaro, Alessandra, Poccia, Igor, et al.**
Lobular breastcancer: same survival and local control compared with ductal cancer, butshould both be treated the same way? analysis of an institutional databaseover a 10-year period.
Annals of surgical oncology, 2012, vol. 19, no 4, p.1107–1114.
65. **Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al:**
Invasive lobular carcinoma classic type: response toprimary chemotherapy and survival outcomes.
J Clin Oncol 2005, 23(1):41–48.

66. **Y, Zekioglu O, Erhan Y.**
Invasive lobular carcinoma of the male breast.
Erhan. Can J Surg. 2006 Oct;49(5):365–6.
67. **Rohini B, Singh PA, Vatsala M, Vishal D, Mitali S, Nishant S.**
Pleomorphic lobular carcinoma in a male breast: a rare occurrence.
Patholog Res Int. 2010 Dec 1;2010:871369.
68. **Dele Val J.P., Pacetti G., Bierl S., Kurt A.M, Spiliopoulos A., Borst F.**
Cancer du sein chez l'homme, revue gènevoise sur 24 ans.
Médecine éthygène, 1993, 5 1^{ère} année : 1771.
69. **Kvale G, Heuch I.**
Menstrual factors and breast cancer risk.
Cancer 1988;62:1625–31.
70. **Clavel–Chapelon F.**
Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women.
Hum Reprod 2002;17:228–32.
71. **Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P.**
Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case–control studies.
Am J Epidemiol 1988;128:1207–15.
72. **Tao SC, Yu MC, Ross RK.**
Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing.
Int J Cancer 1988;42:495–8.
73. **MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al.**
Age at first birth and breast cancer risk.
Bull WHO 1970;43:209–21.
74. **Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH.**
The protective role of pregnancy in breast cancer.
Breast Cancer Res 2005;7:131–42.
75. **Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D.**
Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth.
N Engl J Med 1994;331:5–9.

76. **Alexander FE, Roberts MM.**
The menopause and breast cancer.
Epidemiol Commun Health 1987;41:94-100.
77. **Brinton LA, Schairer C, Hoover RN.**
Menstrual factors and risk of breast cancer.
Cancer Invest 1988;6:245-54.
78. **Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC.**
Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility.
Costa Rica, 1984-1985. Int J 1987;40:747-54.
79. **Key TJ, Pike MC.**
The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.
Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:29-43.
80. **Byers T, Graham S, Rzepka T.**
Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women.
Am J Epidemiol 1985;121:664-74.
81. **Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK.**
Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy.
Arch Intern Med 1991;151:75-8.
82. **C.I. Li, N.S. Weiss, J.L.**
Stanford and J.R. Daling, Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women,
Cancer 88(11) (2000), 2570-2577.
83. **C.I. Li, B.O. Anderson, P. Porter, S.K. Holt, J.R. Daling and R.E. Moe,**
Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women, Cancer 88(11) (2000), 2561-2569.
84. **C.L. Chen, N.S. Weiss, P. Newcomb, W. Barlow and E.**
White, Hormone replacement therapy in relation to breast cancer,
JAMA 287(6) (2002), 734-741.

85. **J.R. Daling, K.E. Malone, D.R. Doody, et al.**
Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma,
Cancer 95(12) (2002), 2455–2464.
86. **Hemminki, E., Kennedy, D., Baum, C., & McKinlay, S. (1988).**
Prescribing of Noncontraceptive Estrogens and Progestins in the United States, 1974–86.
American Journal of Public Health, 78, 1478–1481.
87. **Wysowski, D.K., Golden, L., & Burke, L. (1995).**
Use of Menopausal
Estrogens and Medroxyprogesterone in the United States, 1982–1992.
Obstetrics & Gynecology, 85(1), 6–10.
88. **Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, Rados MS and Schuyler PA,**
Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma,
N Engl J Med, 1994, 331 : 10–15.
89. **C. Gohf B. et al. :**
Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease.
Lancet, 2001;358:1389–99.
90. **Lynch HT, Watson P, Conway T.**
Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1988;11:263–7.
91. **Claus EB, Risch N, Thompson W.**
Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991;48:232–42.
92. **Rosen PP, Martin L, Lesser, et al (1982)**
Epidemiology of breast carcinoma III. Relationship of family history to tumor type.
Cancer 50:171–9.
93. **Vakil DV.**
Histologic and epidemiologic features of breast cancer.
Am J Epidemiol 1977; 106:249.

94. **Haagensen CD.**
Family history of breast carcinoma in women predisposed to develop breast carcinoma.
J Nail Cancer Inst 1972; 43:1025–1027.
95. **Anderson DE.**
Genetic study of breast cancer: Identification of a high risk group.
Cancer 1974; 34:1090–1097.
96. **Gump FE.**
Lobular carcinoma in situ: pathology and treatment.
J Cell Biochem 1993; 17G:53–8.
97. **Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW, Kosloff C, Adair F.**
Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years.
Am J Surg Pathol 1978; 2:225–51.
98. **Page DL, Kidd TE, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW.**
Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease.
Hum Pathol 1991; 22:1232–9.
99. **Gomes, Douglas S., Débora, B., Porto, Simone S., et al.**
Lobular neoplasia: frequency and association with other breast lesions.
Diagn Pathol, 2011, vol. 6, p. 74.
100. **Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., et al.**
Cancer lobulaire infiltrant du sein: particularités diagnostiques et évolutives.
Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006, vol. 34, no 1, p. 3–7.
101. **Molland JG, Donnellan M, Janu NC, et al (2004)**
Infiltrating lobular carcinoma: a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma.
Breast 13:389–96.
102. **Cao, A.-Yong, Huang, Liang, WU, Jiong, et al.**
Tumor characteristics and the clinical outcome of invasive lobular carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma in a Chinese population.
World Journal of Surgical Oncology, 2012, vol. 10, no 1, p. 152.

103. **M.L. Lesser, P.P. Rosen and D.W.**
Kinne, Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma,
Surgery 91 (1982), 234–240.
104. **P.L. Horn and W.D.**
Thompson, Risk of contralateral breast cancer.
Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors, Cancer 62
(1988), 412–424.
105. **M.J. Silverstein, B.S. Lewinsky, J.R. Waisman et al.,**
Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma?
Cancer 73 (1994), 1673–1677.
106. **DEDES, Konstantin J. et FINK, Daniel.**
Clinical presentation and surgical management of invasive lobular carcinoma of the
breast. Breast disease, 2008, vol. 30, no 1, p. 31–37.
107. **A.P. Polednak,**
Bilateral synchronous breast cancer:
a population-based study of characteristics, method of detection, and survival, Surgery
133(2003), 383–389.
108. **M. Intra, N. Rotmensz, G. Viale et al.,**
Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast
carcinomas treated in a single institution,
Cancer 101 (2004), 905–912.
109. **K. Goldflam, K.K. Hunt, J.E. Gershenwald et al.,**
Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings, Cancer
101 (2004), 1977–1986.
110. **B.C. Pestalozzi, D. Zahrieh, E. Mallon et al.,**
Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast:
combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials,
J Clin Oncol 26(2008), 3006–3014.
111. **Mersin H, Yildirim E, Gulben K & Berberoglu U 2003**
Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma?
European Journal of Surgical Oncology 29 390–395.

112. **Korhonen T, Huhtala H & Holli K 2004**
A comparison of the biological and clinical features of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast.
Breast Cancer Research and Treatment 85 23–29.
113. **Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD.**
Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection.
Invest Radiol 1993;3:202–7.
114. **Krecke KK, Gisvold JJ.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients.
AJR 1993;161:957–60.
115. **Hillgren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS.**
Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience.
Radiology 1991;178:149–54.
116. **White JR, Gustavson GS, Wimbish K, Ingold JA, Lucas RJ, Levine AJ et al.**
Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment.
Cancer 1994;74:640–7.
117. **Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD.**
Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity.
Radiology 1995; 195:231–234.
118. **Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al.**
Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas.
Radiology 1992; 185:705–708
119. **Hillgren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS.**
Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience.
Radiology 1991;178:149–154.
120. **Gisvold JJ.**
Imaging of the breast: techniques and results.
Mayo Clin Proc 1990; 65:56–66.

121. **Boetes C, Veltman V, Van Die L et al.**
The role of MRI in invasive lobular carcinoma.
Breast Cancer research and treatment 2004; 86: 31–7.
122. **Lanyi M.**
Mammography: diagnostic and pathological analysis.
Springer, 2003.
123. **Evans WP, Warren Burhenne L, Laurie L et al.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection.
Radiology 2002; 225: 182–9.
124. **Michael, M., Garzoli, E., et Reiner, C. S.**
Mammography, sonography and MRI for detection and characterization of invasive lobular carcinoma of the breast.
Breast disease, 2008, vol. 30, no 1, p. 21–30.
125. **Tot T.**
The diffuse type of invasive carcinoma of the breast: morphology and prognosis.
Virchows arch. 2003; 443: 718–24.
126. **Harvey J, Fechner R, Moore M et al.**
Apparent ipsilateral decrease in breast size at mammography: a sign of infiltrating carcinoma.
Radiology 2000; 214: 883–9.
127. **Weinstein S, Greenstein Orel S, Reynolds C et al.**
MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma.
AJR 2001; 176: 339–406.
128. **Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ.**
Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management.
Ann Surg 1995; 222(4): 549–61.
129. **Uchiyama, Nachiko, et al.**
"Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast."
"Radiation medicine 19.1 (2001): 19.

130. **Albayrak, Zeynep Kirkali, et al.**
"Invasive lobular carcinoma of the breast:mammographic and sonographic evaluation."
Diagn Interv Radiol 17.3(2011): 232–238.
131. **Butler R, Venta LA.**
Sonographic evaluation of infiltrating lobularcarcinoma.
AJR 1999;172:325–30.
132. **Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD.**
Invasive lobular carcinoma:sonographic appearance and role of sonography in improving
diagnosticsensitivity.
Radiology 1995; 195:231–234.
133. **Skaane P, Skjorten F.**
Ultrasonographic evaluation of invasive lobularcarcinoma.
Acta Radiol 1999;40:369–75.
134. **Berg WA.**
Supplemental screening sonography in dense breasts.
Radiol ClinNorth Am 2004; 42(5):845–51, vi.
135. **Mesurolle B, Mignon F, Ariche–Cohen et al.**
Invasive infra centimetricbreast lobular carcinoma: ultrasonographic features.
J Radiol 2003;84:147–151
136. **Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al.**
Operator dependence of physicianperformed whole–breast US: lesion detection and
characterization.
Radiology 2006; 241(2):355–65.
137. **Moon WK , Noh DY , Im JG .**
Multifocal, multicentric, and contralateralbreast cancers (Bilateral whole–breast US in the
preoperative evaluation ofpatients) .
Radiology . 2002;224:569–576.
138. **Muttarak, Malai, Sangchan, Sarawadee, Kongmebhol, Pailin, etal.**
Mammographic and ultrasonographic features of invasive lobularcarcinoma: a review of
16 patients.
Biomedical Imaging and InterventionJournal, 2010, vol. 6, no 3, p. e21.

139. **Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ.**
Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma.
J Clin Ultrasound 2004;32: 323–32.
140. **Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al.**
Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer.
J Clin Oncol 2005;23:8469–76.
141. **Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al.**
Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic–familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): Interim results.
Radiology 2007;242:698–715.
142. **Boetes C, Veltman V, Van Die L et al.**
The role of MRI in invasive lobular carcinoma.
Breast Cancer research and treatment 2004; 86: 31–7.
143. **Qayyum A, Birdwell R, Daniel BL et al.**
MR imaging of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation.
AJR 2002;178:1227–32.
144. **Fabre demard, N., Boulet, P., Prat, X., et al.**
Apport de l'IRM dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers lobulaires infiltrants.
Journal de Radiologie, 2005, vol. 86, no 9, p. 1027–1034.
145. **Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, et al.**
Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging.
Breast J 2003;9:13–8.
146. **Leung J, Kinkel K, Wang WL, Sickles EA.**
Morphologic and kinetic characteristics of lobular carcinoma of the breast at MR imaging.
RSNA 2002, Scientific Session 17 — Breast: Ultrasound and MRI, n° 62, p. 48.
147. **Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E.**
Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer.
Eur Radiol 1997;7:1002–5.

148. **Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB.**
Occultcontralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging.
Breast J 2002;8:145-8.
149. **Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK.**
MR imagingof the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer.
AJR Am J Roentgenol 2003;180:901-10.
150. **Bedrosian I, Mick R, Orel SG et al.**
Changes in the surgical management ofpatients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonanceimaging.
Cancer 2003;98: 468-73.
151. **Caramella T, Chapelier C, Etorre F, et al.**
Value of MRI in the surgicalplanning of invasive lobular carcinoma: a prospective and retrospective studyof 57 cases: comparison with physical examinatio, conventional imaging andhistology.
Clin Imaging 2007; 31: 155-61.
152. **Bedrosian I, Schlencker J, Spitz FR, et al.**
Magnetic resonance imagingguidedbiops of mammographically and clinically occult breast lesions.
AnnSurg Oncol 2002;9:457-61.
153. **Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, et al.**
Preoperative MR imagingguidedneedle localization of breast lesions.
AJR Am J Roentgenol 2002;178:1211-20.
154. **Seror, J. Y., Antoine, M., Scetbon, F., et al.**
Apport des macrobiopsiesstéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge desmicrocalcifications mammaires: première série prospective de 115cas.
Gynécologie obstétrique & fertilité, 2000, vol. 28, no 11, p. 806-819.
155. **Mayras, C. et Doutriaux-dumoulin, I.**
Biopsie mammaire assistée paraspiration: L'expérience des CRLCC paul papin (Angers) et RenéGauducheau (Nantes).
Le Sein, 2001, vol. 11, no 1-2, p. 133-143.

156. **Kinkel, Karen et Tardivon, Anne.**
Directive européenne sur l'interventionnel mammaire: version française de la Société européenne d'imagerie du sein (EUSOBI).
Imagerie de la Femme, 2008, vol. 18, no 2, p. 83–88.
157. **CHopier, J., Antoine, M., Duffaut, C., et al.**
Lésions infracliniques mammaires: corrélations radio-pathologiques sur les pièces d'exérèse chirurgicale. Intérêt pour le choix des techniques d'exérèse minima.
Gynécologie obstétrique & fertilité, 2000, vol. 28, no 12, p. 888–895.
158. **CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, GOSS P.**
Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution.
Ann Oncol 2000;11:1255–62
159. **BALU-MAESTRO.C, CHAPELLIER.C, DAR COURT.J, ETTORE.F, RAOUST.I**
Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein.
Journal de radiologie (Paris) vol 186 (11) 2005 : p1649–1657
160. **B. de la Lande et al.**
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274–278.
161. **Fondriner, Eric, Guérin, Olivier, et Lorimier, Gérard.**
Etude comparative de l'évolution métastatique des carcinomes canaux et lobulaires du sein à partir de deux séries appariées (376 patientes).
Bulletin du cancer, 1997, vol.84, no 12, p. 1101–7.
162. **Newman LA.**
Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology annual meeting, and the American Society of Clinical Oncology meeting.
Breast J 2004; 10 Suppl 1:S22–S25.
163. **Houvenaeghel, G., Lambaudie, E., Buttarelli, M., et al.**
Marge d'exérèse dans les cancers infiltrants du sein.
Bulletin du Cancer, 2008, vol. 95, no 12, p. 1161–1170.
164. **J. Saglier.**
Le cancer du sein non métastatique. Mise au point.
J Chir 2005, 142, N°6 .

165. **Nos C., Fitoussi A., Bourgeois D., Clough KB.**
La chirurgie du creuxaxillaire en 1998.
Cancer/Radiothérapie, 1998, 2 (5) : 475–481.
166. **J.-B. Oliviera, J.-L. Verhaeghea, M. Butarellib, F. Marchala, G.Houvenaeghel.**
Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein :apport de la technique du lymphonoeud sentinelle.
Annales de chirurgie 131(2006) 608–615.
167. **Jean-Claude Horiota, Conny Vrieling, Pierre-Alain Brioschi.**
Chirurgie dereconstruction et radiothérapie du cancer du sein.
Imagerie de la Femme(2010) 20, 18—26.
168. **J.-S. Frénela, M. Campone.**
Chimiothérapie des cancers du seinnonmétastatiques : état des lieux en 2010. Journal de Gynécologie
Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S, F79–F84.
169. **Alix-Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K.**
Circulating tumor cells and bonemarrow micrometastasis.
Clin Cancer Res 2008;14:5013–21.
170. **Fisher B, et al.**
Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast:
resultsof a decade of cooperative investigation.
Ann Surg 1968; 168:337–56.
171. **Bonadonna G, et al.**
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment inoperable breast cancer.
N Engl J Med 1976;294:405–10.
172. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.**
Polychemotherapy forearly breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet
1998;352:930.
173. **Fisher B, et al.**
Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with andwithout interval reinduction
therapy compared with 6 months ofcyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in
positive-node breastcancer patients with tamoxifennonresponsive tumors:
results from theNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15.J Clin Oncol
1990;8:1483—96.

- 174. Fisher B, et al.**
Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23.
J Clin Oncol 2001; 19:931-42.
- 175. Bria E, et al.**
Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients.
Cancer 2006; 106:2337.
- 176. 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.
- 177. ROCHE H**
Traitements médicaux du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris). 54 (2004) : 855-864
- 178. ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M ET AL.**
Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.
J Clin Oncol 2006 ; 24:5664-71.
- 179. Fumoleau P, et al.**
Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-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.
- 180. 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.
- 181. Wolmark N, et al.**
Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.
J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:96-102.

- 182. Gianni L, et al.**
Feasibility and tolerability of sequentialdoxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, andfluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy.
ClinCancer Res 2005;11(24 Pt 1):8715—21.
- 183. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.**
Neoadjuvant versus adjuvant systemictreatment in breast cancer: a meta-analysis.
J Natl Cancer Inst 2005;97:188—94.
- 184. B. Cutuli.**
Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies?
Cancer/Radiothérapie 16 (2012) 493-502.
- 185. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG).**
Effect ofradiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: metat-analysis of individual patient data for 10801women in 17 randomized trials. Lancet 2011;378:771-84.
- 186. Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E, Mauriac L, Garbay JR, Giard S, et al.**
Standards, options et recommandations 2001 pour la radiothérapie despatientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise àjour. Cancer- Radiother 2002; 6:238-58.
- 187. Recht A, Solin LJ.**
Breast conserving surgery and radiotherapy in earlystagebreast cancer: the importance of local control.
Semin Radiat Oncol 2011;21:3-9.
- 188. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S.**
Longtermresults of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.
N Engl JMed 2010; 362:513-20.
- 189. Y. BELKACÉMI, D. AZRIA**
Innovations en radiothérapie adjuvante du cancer du sein
Bull Cancer 2007 ; 94 (4) : 389-97.
- 190. S. HELFRE, C. GINESTET et C. CARRIE.**
Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871-A-30, 1996, 5p.

191. **MANSOURI H. ; HASSOUNI K. ; GAYE M. ; BENJAAFAR N. ; GUEDDARI Bk.**
place de la radiothérapie post-opératoire dans le cancer du sein .
Espérance médicale 2001,8(72) :265–267.
192. **AGRUP, STAL O, OLSEN K, WINGREN S.**
C-erb-2 Overexpression and survival in early onset breast cancer.
Breast cancer Res Treat 2000,63(1) :23–29
193. **T. DELOZIER.**
L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ?
Bulletin de Cancer; 2005, 92 (2), pp: 142–50.
194. **AEBI S, GELBER S, CASTIGLIONE–GERTSCH M, GELBER RD, COLLINS J, THÜRLIMANNB, ET AL.**
Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen–receptor–positive breast cancer?
Lancet 2000; 355:1869–74.
195. **EARLY BREAST CANCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP.**
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival an overview of the randomized trials.
Lancet. 2005; 356:1687–1717.
196. **PROWELL TM, DAVIDSON NE.**
What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? Oncologist 2004; 9:507–17.
197. **PICCART, Martine, DOCHY, Emmanuelle, et CARDOSO, Fatima.**
Actualités thérapeutiques dans le traitement médical du cancer du sein.
Bulletin du cancer, 2003, vol. 90, no 1, p. 46–52.
198. **Romond EH, et al.**
Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2–positive breast cancer.
N Engl J Med 2005; 353:1673—84.
199. **Costa RB et al.**
Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab–based chemotherapy regimens for HER2–positive early breast cancer.
Ann Oncol 2010.

200. **Dieras, Véronique, Vincent-Salomon, Anne, Degeorges, Armelle, et al.**
Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein: mécanismes derésistance.
Bulletin du cancer, 2007, vol. 94, no 3, p. 259–266.
201. **TUMA RS.**
Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting.
J Natl CancerInst 2005;97:870–1.
202. **M. NAMER, J. GLIGOROV, E. LUPORSI, D. SERIR.**
Cancers du sein: Recommandations pour la pratique clinique de saint- Paul –de –
Vence.
Oncologie; 2005, 7, pp : 345–352.
203. **P. ESCURE, J.F. MORERE**
Les anti-angiogéniques dans le traitement du cancer du seinRéalités en Gynécologie–
Obstétrique • N° 131 • Juin 2008
204. **CHARLES E. GEYER, M.D., JOHN FORSTER, M.SC., DEBORAH LINDQUIST, M.D.,STEPHEN
CHAN, M.D., C. GILLES ROMIEU, and al**
Lapatinib plus Capecitabine for HER2–Positive Advanced Breast Cancer
N Eng journal of Medecine Volume 355:2733–2743 December 28, 2006 Number 26
205. **M. Hussien, T.F. Lioe, J.**
Finnegan and R.A. Spence, Surgical treatment for
invasive lobular carcinoma of the breast, Breast 12 (2003), 23–35.
206. **M.A. Chung, B. Cole, H.J. Wanebo, K.I. Bland and H.R.**
Chang, Optimalsurgical treatment of invasive lobular carcinoma of the breast, Ann Surg
Oncol 4 (1997), 545–550.
207. **S.E. Singletary, L.**
Patel–Parekh and K.I. Bland, Treatment trends in earlystageinvasive lobular carcinoma: a
report from the National Cancer Data Base,
Ann Surg 242 (2005), 281–289.
208. **Du Toit RS, Cocker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RL, Robertson JFR& Blamey RW 1991**
An evaluation of differences in prognosis, recurrencepatterns and receptor status
between invasive lobular and other invasivecarcinomas of the breast.European Journal of
Surgical Oncology 17 251–257.

209. **Warneke J, Berger R, Johnson C, Stea D & Villar H 1996**
Lumpectomy and radiation treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *American Journal of Surgery* 172 496–500.
210. **Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD & Bundred NJ 1995**
Lobular carcinoma of the breast managed by breast-conserving therapy. *British Journal of Surgery* 82 1364–1366.
211. **BIGLIA, N., MAGGIOROTTO, F., LIBERALE, V., et al.**
Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2013.
212. **SAKR, R. A., POULET, B., KAUFMAN, G. J., et al.**
Clear margins for invasive lobular carcinoma: a surgical challenge. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2011, vol. 37, no 4, p. 350–356.
213. **Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, et al (1997)**
Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg* 84:106–9
214. **Classe JM, Loussouarn D, Campion L.**
Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2004;2004(100):5.
215. **Espié M, Hocini H, Cuvier C, et al (2006).**
Invasive lobular carcinoma of the breast: specific diagnosis and evolution. *Gynecol Obstet Fertil* 34:3–7.
216. **DIEPENMAAT, Lindy A., SANGEN, Maurice JC, POLL-FRANSE, Lonneke V., et al.** The impact of post-mastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol. 91, no 1, p. 49–53.
217. **Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al.**
Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688–97.

218. **Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al.** Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol*.
219. **MATHIEU, M.-C., ROUZIER, R., LLOMBART-CUSSAC, A., et al.** The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *European Journal of Cancer*, 2004, vol. 40, no 3, p. 342-351.
220. **A. Katz, E.D. Saad, P. Porter et al.,**
Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast, *Lancet Oncol* 8 (2007), 55-62.
221. **WAGNER, Jamie, BOUGHEY, Judy C., GARRETT, Betsy, et al.** Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *The American Journal of Surgery*, 2009, vol. 198, no 3, p. 387-391.
222. **MacGrogan G, Mauriac L, Durand M, et al.**
Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, *cerbB-2*, *MiB1*, *pS2* and *GST pi*.
Br J Cancer 1996, 74, 1458-1465.
223. **Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al.**
Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82, 1539-1545.
224. **Soomro S, Shousha S, Taylor P, Shepard HM, Feldmann M.**
cerbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma.
J Clin Pathol 1991, 44, 211-214.
225. **Daidone MG, Veneroni S, Benini E, et al.**
Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer.
Int J Cancer 1999, 84, 580-586.
226. **Braud AC, Asselain B, Scholl S, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse?
Eur J Cancer 1999, 35, 392-397.

- 227. Pelissier P, Delalogue S, Mathieu MC, et al.**
Intensified anthracyclin doses donot improve clinical and pathological responses to neoadjuvant FEC for operable breast cancer: results of a multicenter randomised trial.
Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21, 64a.
- 228. D.A. Berry, C. Cirrincione, I.C. Henderson et al.,**
Estrogenreceptor statusand outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breastcancer, Jama 295 (2006), 1658–1667.
- 229. Lee, Ju-Hyun, Park, Seho, Park, Hyung Seok, et al.**
Research Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas:
a case control study. 2010.
- 230. Sikora, Matthew J., Jankowitz, Rachel C., Dabbs, David J., et al.**
Invasivelobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems.
Steroids, 2012.
- 231. Lorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, et al.** Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome.
Breast Cancer Res Treat 2012;133:713–23.
- 232. Yu J, Bhargava R, Dabbs DJ.**
Invasive lobular carcinoma with extracellularmucin production and HER-2 overexpression: a case report and further case studies.
Diagn Pathol 2010;5:36.
- 233. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, etal.**
Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes.
Eur J Cancer 2008;44:73–83.
- 234. Smith DB, Howell A, Wagstaff J.**
Infiltrating lobular carcinoma of thebreast: response to endocrine therapy and survival.
Eur J Cancer Clin Oncol1987;23:979–82.
- 235. Reis-Filho, Jorge Sergio, Simpson, Pete T., Turner, Nicholas C., etal.**
FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas.Clinical Cancer Research, 2006, vol. 12, no 22, p. 6652–6662.

236. **Maggard, J.B. O'Connell and K.E. Lane.**
Do young breast cancer patients
have worse outcomes? J Surg Res, 2003; 113 : 109-13.
237. **Newstead GM, Baute PB, Toth HK.**
Invasive lobular and ductal carcinoma :mammographic findings an stage at diagnosis.
Radiology 1992 ; 184 : 623-27.
238. **Toikkannen S, Phylkkannen L, Joensuu H.**
Lobular carcinoma of the breast has better short term and long term survival than ductal
carcinoma.
Br J Cancer 1997 ; 76(9) : 1234.
239. **Moreno-Elola, A., Roman, J. M., Aguilar, A., et al.**
Survie du carcinome lobulaire invasif du sein: Impact du stade tumoral sur le pronostic.
Le Sein, 1999, vol. 9, no 3, p. 177-182.
240. **Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW.**
A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas
of the breast.
Br J Cancer 1991 ; 63 : 634-635.
241. **Casolo P, Raspadori A, Drei B, Amuso D, Mosca D, AMOROTTI C, DIBLASIO P, DE MARIA R.**
Natural history of breast cancer : lobular carcinoma of the breast versus ductal carcinoma
in our experience.
Ann Ital Chir 1997 ; 69(1) : 43-48.
242. **Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A,
Brenelli F, Gatti G, Viale G,**
Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an
analysis of 530 cases from a single institution,
Cancer, 2008, 113(7):1511- 1520.
243. **Silver SA, Tavassoli FA,**
Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an
unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma,
Histopathology, 2000, 36(6):505-514.
244. **du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW,**
Invasive lobular carcinomas of the breast – the prognosis of histopathological subtypes,
Br J Cancer, 1989, 60(4):605-609.

245. **Frolik D, Caduff R, Varga Z,**
Pleomorphic lobular carcinoma of the breast:
its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with
invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas, *Histopathology*,
2001, 39(5):503–513.
246. **Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ,**
Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular
analysis,
Am J Surg Pathol, 2000, 24(12):1650–1656.
247. **Buchanan CL, Flynn LW, Murray MP, Darvishian F, Cranor ML, Fey JV, King TA, Tan LK, Sclafani LM,**
Is pleomorphic lobular carcinoma really a distinct clinical entity
J Surg Oncol, 2008, 98(5):314–317.
248. **Monhollen, Laketa, Morrison, Carl, Ademuyiwa, Foluso O., et al.**
Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breastcancer type.
Histopathology, 2012, vol. 61, no 3, p. 365–377.
249. **Bentz JS, Yassa N, Clayton F,**
Pleomorphic lobular carcinoma of the breast:
clinicopathologic features of 12 cases, *Mod Pathol*, 1998, 11(9):814–822.
250. **Porter, A. et al.**
Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumourhistological grade.
Clin Radiol, 2004; 59(12) : 1094–8.
251. **Galant, Christine, Berlière, M., Leconte, Isabelle, et al.**
Nouveautés dans lesfacteurs histopronostiques des cancers du sein.
Imagerie de la Femme, 2010, vol. 20, no 1, p. 9–17.
252. **M.L. Talman, M.B. Jensen and F.**
Rank, Invasive lobular breast cancer.
Prognostic significance of histological malignancy grading, *Acta Oncol* 46(6) (2007), 803–809.
253. **Stevens, Emily, Kimler, Bruce F., Davis, Marilyn K., et al.**
A newlyproposed semi–automated method of grading invasive lobular carcinoma: A
unifying concept and correlation with prognostic markers and patient survival.*Annals of
Clinical & Laboratory Science*, 2009, vol. 39, no 1, p. 25–31.

254. **Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S.**
Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996;14:3105—11
255. **MacGrogan G, Jollet I, Huet S, Sierankowski G, Picot V, Bonichon F, Coindre JM:**
Comparison of quantitative and semiquantitative methods of assessing MIB-1 with the S-phase fraction in breast carcinoma. *Mod Pathol* 1997, 10:769–776.
256. **J Kollias, CW Elston, IO Ellis, JFR Robertson and RW Blamey** Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations. *British Journal of Cancer* (1997) 75(9), 1318–1323.
257. **Azria, C. et al.**
Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art *Cancer/Radiothérapie* 2004 ; 8 (3) : 188–96.
258. **Coradini D, Pellizzaro C, Veneroni S, Ventura L & Daidone MG 2002**
Infiltrating ductal and lobular breast carcinomas are characterised by different interrelationships among markers related to angiogenesis and hormone dependence. *British Journal of Cancer* 87 1105–1111.
259. **Holbro, G. Civenni and N. Hynes.**
The erbB receptors and their role in cancer progression .
Exp Cell Res, 2003; 284 : 99–110
260. **Tapia, Coya, Schraml, Peter, Simon, Ronald, et al.**
HER2 analysis in breast cancer: reduced immunoreactivity in FISH non-informative cancer biopsies.
International journal of oncology, 2004, vol. 25, no 6, p. 1551–1557.
261. **Biglia, Nicoletta, Mariani, Luca, SGRO, Luca, et al.**
Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment.
Endocrine-related cancer, 2007, vol. 14, no 3, p. 549–567.
262. **Varga et al.,**
Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer, *Histopathology* 44(4) (2004), 332–338.

263. **G. Acs et al.,**
Differential expression of E-cadherin in lobular and ductalneoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications, *Am J Clin Pathol* 115(1) (2001), 85–98.
264. **I.T.Yeh and C. Mies,**
Application of immunohistochemistry to breastlesions, *Arch Pathol Lab Med* 132(3) (2008), 349–358.
265. **B.J. Yoder, E.J. Wilkinson and N.A. Massoll,**
Molecular and morphologicdistinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast, *Breast J* 13(2) (2007), 172–179.
266. **Delalogue and H.**
Marsiglia. Bases génétiques de la radiosensibilité descancers du sein · short survey. *Cancer/Radiothérapie*, 2005; 9(2) : 77–86
267. **D. Frolik, R. Caduff and Z. Varga,**
Pleomorphic lobular carcinoma of thebreast: its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour suppressor genes compared with invasive ductal carcinomas and classical infiltrating lobular carcinomas, *Histopathology* 39(5) (2001), 503–513.
268. **VARGA, Zsuzsanna et MALLON, Elizabeth.**
Histology andimmunophenotype of invasive lobular breast cancer.Daily practice and pitfalls. *Breast disease*, 2008, vol. 30, no 1, p. 15–19.
269. **KRISTIANSEN, Glen et PILARSKY, Christian.**
Molecular pathology ofInvasive Lobular Breast Carcinoma.Breast disease, 2008, vol. 30, no 1, p. 9–14.
270. **Cutuli B, Prevot G, Parache RM, et al (1994)**
Cancer lobulaire infiltrant :résultat après traitement conservateur. XVIe Journées nationales de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, Dijon, Octobre Abstract book, 34–5
271. **Harris, J. R., and A. Recht.**
"Conservative surgery and radiotherapy."Breastdiseases, 2nd edn.Lippincott, Philadelphia (1991): 388–419.
272. **Auger M, Huttner I.**
Fine-needle aspiration cytology of pleomorphic lobularcarcinoma of the breast.Comparison with the classic type. *Cancer* 1997 ;81(1) : 29–32.

273. **Sariego J, Byrd M, Kerstein M, Matsumoto T.**
Factors influencing survival in infiltrating lobular carcinoma of the breast.
The American Surgeon 1993 ;59 : 405–109.
274. **ELSTON CW, ELLIS IO.**
Pathological prognostic factors in breast cancer I :
The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up.
Histopath 1991 ; 19 : 403–410.
275. **DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M.**
Prognosis in infiltrating lobular carcinoma: an analysis of "classical" and variant tumors.
Am J Surg Pathol 1990;14:12–23.
276. **Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H.**
Invasive lobular carcinoma of the breast has better short – and long-term survival than invasive ductal carcinoma. Br J Cancer 1997;76(9):1234–40.
277. **D. Dian, H. Herold et al.,**
Survival analysis between patients with invasive
ductal and invasive lobular breast cancer, Arch Gynecol Obstet 279(1)(2009), 23–28.
278. **J.N. Mhuircheartaigh, C. Curran et al.,**
Prospective matched pair comparison of outcome after treatment for lobular and ductal breast carcinoma, Br J Surg 95(7) (2008), 827–833.
279. **M.A. Bollet, A. Savignoni et al.,**
High rates of breast conservation for large
ductal and lobular invasive carcinomas combining multimodality strategies, Br J Cancer 98(4) (2008), 734–741.
280. **M. Cristofanilli, A. Gonzalez–Angulo et al.,**
Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes, J Clin Oncol 23(1) (2005), 41–48.
281. **T.N. Vo, F. Meric–Bernstam et al.,**
Outcomes of breast conservation therapy
for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma, Am J Surg 192(4) (2006), 552–555.

- 282. M. Tubiana–Hulin, D. Stevens et al.,**
Response to neoadjuvant chemotherapy
in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one
institution, *Ann Oncol* 17(8) (2006), 1228–1233.
- 283. R.J. Santiago, E.E. Harris et al.,**
Similar long–term results of breastconservation
treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal
carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience, *Cancer* 103(12)
(2005), 2447–2454.
- 284. T. Korhonen, H. Huhtala et al.,**
A comparison of the biological and clinical
features of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast, *Breast Cancer Res Treat*
85(1) (2004), 23–29.
- 285. A.M. Ugnat, L. Xie et al.,**
Survival of women with breast cancer in Ottawa,
Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment, *Br J Cancer* 90(6)
(2004), 1138–1143.
- 286. H. Mersin, E. Yildirim et al.,**
Is invasive lobular carcinoma different from
invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 29(4) (2003), 390–395.
- 287. P.S. Sinha, S. Bendall et al.,**
Does routine grading of invasive lobular cancer
of the breast have the same prognostic significance as for ductal cancers? *Eur J Surg*
Oncol 26(8) (2000), 733–737.
- 288. G. Peiro, B.A. Bornstein et al.,**
The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with
breastconserving surgery and radiation therapy, *Breast Cancer Res Treat* 59(1) (2000),
49–54.
- 289. Brouckaert, O., Laenen, A., Wildiers, H., et al.**
342 Prognostic Implicationsof Invasive Lobular Breast Cancer.European Journal of Cancer,
2012, vol. 48, p. S142.

290. **Hussain S T., GUTI G P., Plowman P N.**
Detection of loco regional recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. J R Coll Surg Edinb, 1995, 40 (3): 163–166.
291. **Petrausch, U. et Pestalozzi, B. C.**
Distinct Clinical and Prognostic Features of Invasive Lobular Breast Cancer. Breast disease, 2008, vol. 30, no 1, p. 39–44.
292. **Fondriner, Eric, Guérin, Olivier, et Lorimier, Gérard.**
Etude comparative de l'évolution métastatique des carcinomes canaux et lobulaires du sein à partir de deux séries appariées (376 patientes). Bulletin du cancer, 1997, vol. 84, no 12, p. 1101–7.
293. **Feun L, Drelichman A, Singhkowinta A, Vaitkevicius V.**
Ureteral obstruction secondary to metastatic breast carcinoma. Cancer 1979;44:1164–71.
294. **Cormier WJ, Gaffey TA, Welch JM, Edmonson JH.**
Linitis plastica caused by metastatic carcinoma of the breast. Mayo Clin Proc 1980;55:747–53.
295. **Matsui M, Kokima O, Uehara Y, Takahashi T.**
Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer. Cancer 1991;68:305–8.
296. **Kumar NB, Hart WR.**
Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinico-pathologic study of 63 cases. Cancer 1982;50:2163–9.
297. **Réseau d'oncologie–Hématologie du Limousin .**
Référenciel Régional Cancer du sein 2012.
298. **B. de la Lande et al.**
Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274–278.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مِهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقِرَ مَنْ علّمني، وأُعلِّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

سرطان الثدي الفصيصي الغازي : دراسة وبائية، سريرية، علاجية وتطورية في مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية ... / ... / 2016

من طرف

الآنسة ليلى بوركان

المزودة في 16 ابريل 1990 في تطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان الثدي - السرطان الفصيصي الغازي - التشريح الباثولوجي - العلاج.

اللجنة

الرئيس

ح. أسموكي

السيد

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

المشرف

م. خوشاني

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الأوراع والعلاج بالأشعة

أ. بصير

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد

خ. هارو

السيد

أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد

ي. بنشمخة

السيد

أستاذ مبرز في الجراحة التقيومية والتجميلية

الحكام