

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 113

CARCINOMES LOBULAIRES INFILTRANTS DU SEIN :
ETUDE CLINICOPATHOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE
A PROPOS DE 17 CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Jihane OUCHRAA
Née le 27 Octobre 1987 à Meknès

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer du sein – Carcinome lobulaire infiltrant – Anatomie pathologique –
Traitement.

JURY

Mr. D. FERHATI Professeur de Gynécologie-Obstétrique		PRESIDENT
Mme. A. KHARBACH Professeur de Gynécologie-Obstétrique		RAPPORTEUR
Mr. R. BERRADA Professeur de Gynécologie-Obstétrique	}	JUGES
Mr. B. RHRAB Professeur de Gynécologie-Obstétrique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 10. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 11. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 12. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 13. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |

14. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSALD Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-ptisiologie



Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

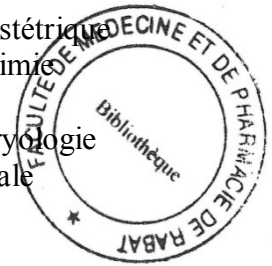
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie

50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Nouredine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie



Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*
131. Pr. BELKACEM Rachid
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
134. Pr. GAOUZI Ahmed
135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
138. Pr. MOULINE Soumaya
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
140. Pr. OUZEDDOUN Naima
141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
145. Pr. BIROUK Nazha
146. Pr. CHAOUIR Souad*
147. Pr. DERRAZ Said
148. Pr. ERREIMI Naima
149. Pr. FELLAT Nadia
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
151. Pr. HAIMEUR Charki*
152. Pr. KADDOURI Noureddine
153. Pr. KOUTANI Abdellatif
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
156. Pr. NAZI M'barek*
157. Pr. OUAHABI Hamid*
158. Pr. TAOUFIQ Jallal
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
162. Pr. ALOUANE Mohammed*
163. Pr. BENOMAR ALI
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
165. Pr. ER RIHANI Hassan
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
167. Pr. LAZRAK Khalid *

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie



Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*
169. Pr. KHATOURI ALI*
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

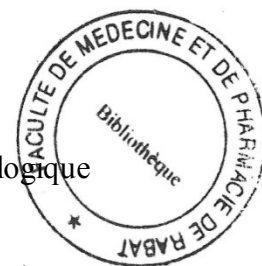
Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*
172. Pr. AIT OUMAR Hassan
173. Pr. BENCHERIF My Zahid
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
176. Pr. CHAOUI Zineb
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
179. Pr. EL FTOUH Mustapha
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
181. Pr. EL OTMANY Azzedine
182. Pr. HAMMANI Lahcen
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
184. Pr. ISMAILI Hassane*
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
187. Pr. TACHINANTE Rajae
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
191. Pr. AJANA Fatima Zohra
192. Pr. BENAMR Said
193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
194. Pr. CHERTI Mohammed
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
196. Pr. EL HASSANI Amine
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
198. Pr. EL KHADER Khalid
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
201. Pr. HSSAIDA Rachid*
202. Pr. LAHLOU Abdou
203. Pr. MAFTAH Mohamed*
204. Pr. MAHASSINI Najat
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
206. Pr. NASSIH Mohamed*
207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique



Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

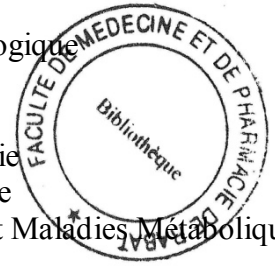
208. Pr. ABABOU Adil
209. Pr. BALKHI Hicham*
210. Pr. BELMEKKI Mohammed
211. Pr. BENABDELJILIL Maria
212. Pr. BENAMAR Loubna
213. Pr. BENAMOR Jouada
214. Pr. BENELBARHDADI Imane
215. Pr. BENNANI Rajae
216. Pr. BENOUACHANE Thami
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
218. Pr. BERRADA Rachid
219. Pr. BEZZA Ahmed*
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
223. Pr. CHAT Latifa
224. Pr. CHELLAOUI Mounia
225. Pr. DAALI Mustapha*
226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
228. Pr. EL HIJRI Ahmed
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
230. Pr. EL MADHI Tarik
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
232. Pr. EL OUNANI Mohamed
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
234. Pr. ETTAIR Said
235. Pr. GAZZAZ Miloudi*
236. Pr. GOURINDA Hassan
237. Pr. HRORA Abdelmalek
238. Pr. KABBAJ Saad
239. Pr. KABIRI El Hassane*
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
241. Pr. LEKEHAL Brahim
242. Pr. MAHASSIN Fattouma*
243. Pr. MEDARHRI Jalil
244. Pr. MIKDAME Mohammed*
245. Pr. MOHSINE Raouf
246. Pr. NOUINI Yassine
247. Pr. SABBAH Farid
248. Pr. SEFIANI Yasser
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

- Anesthésie-Réanimation
- Anesthésie-Réanimation
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Néphrologie
- Pneumo-phtisiologie
- Gastro-Entérologie
- Cardiologie
- Pédiatrie
- Dermatologie
- Gynécologie Obstétrique
- Rhumatologie
- Anatomie
- Cardiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie-Réanimation
- Neuro-Chirurgie
- Chirurgie-Pédiatrique
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Radiologie
- Pédiatrie
- Neuro-Chirurgie
- Chirurgie-Pédiatrique
- Chirurgie Générale
- Anesthésie-Réanimation
- Chirurgie Thoracique
- Traumatologie Orthopédie
- Chirurgie Vasculaire Périphérique
- Médecine Interne
- Chirurgie Générale
- Hématologie Clinique
- Chirurgie Générale
- Urologie
- Chirurgie Générale
- Chirurgie Vasculaire Périphérique
- Pédiatrie



Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 251. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 252. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 253. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 254. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 256. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 257. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 261. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 262. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 266. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 267. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 270. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 271. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 272. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 273. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 274. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 275. Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| 276. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 277. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 280. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 281. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 282. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 283. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 284. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 286. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 287. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 288. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 289. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |




PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
297. Pr. CHAGAR Belkacem*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*
311. Pr. TARIB Abdelilah*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila

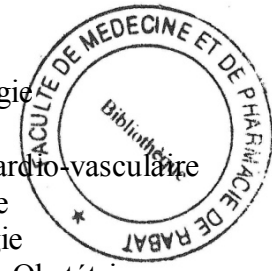


Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

331. Pr. JIDAL Mohamed*
 332. Pr. KARIM Abdelouahed
 333. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 336. Pr. NIAMANE Radouane*
 337. Pr. RAGALA Abdelhak
 338. Pr. SBIHI Souad
 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 340. Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique



AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Saïd*
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie



Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie

Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique



Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie Orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie


Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. RAISSOUNI Maha*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. BENCHEBBA Drissi*

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine Interne
Psychiatrie
Psychiatrie
Pneumophtisiologie
Traumatologie Orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina



Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biotechnologie
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

A decorative border consisting of a double-line grid pattern with small circles at the corners, framing the page.

Dédicaces

A MON TRÈS CHER PÈRE OUCHRAA Ahmed

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE MOUKNII Fatiha

Aucune expression ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement surtout celles de mes études médicales.

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR WISSAL

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 MES TRÈS CHERS FRÈRES TARIK et YASSINE

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement. Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS DEFUNTS

Vous êtes toujours présents dans mon cœur et je ne cesse de prier dieu pour vous, pour que vous reposiez en paix,

*A LA MEMOIRE DE MES ONCLES DEFUNTS SIMOHAMMED,
MOHCINE ET AZIZ*

Du plus profond de mon cœur, je vous dédie cette thèse.

Que dieu vous garde dans sa sainte miséricorde.

À MES CHERS ONCLES, TANTES, LEURS EPOUX ET EPOUSES

A MES CHERS COUSINS COUSINES

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond
et mon affection la plus sincère.*

A MA TRÈS CHÈRE AMIE SIHAM

*Nulle dédicace ne saurait exprimer mon amour et ma profonde affection.
Aux moments inoubliables que nous avons passés ensemble, tu as toujours été là
où il le faut et quand il le faut.*

*Les phrases me manquent pour t'exprimer ma grande reconnaissance et
mon admiration profonde.*

Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A MES TRÈS CHERS AMIS

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS
INVOLONTAIREMENT DE CITER,*

A TOUS MES ENSEIGNANTS TOUT AU LONG DE MES ETUDES.

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ, DE PRÈS ET DE LOIN, A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL.*

Je vous dédie ce modeste travail

A decorative border consisting of a double-line grid pattern with small circles at the corners and midpoints of the sides.

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Driss FERHATI

Professeur et chef du service de Gynécologie-Obstétrique M1

A la Maternité Souissi de Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de ma considération et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR, Aicha KHARBACH

Professeur et chef du service de Gynécologie-Obstétrique M3

à la Maternité Souissi de Rabat

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier cette thèse.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR BERRADA Rachid

*Professeur de gynécologie obstétrique et chef de service des urgences de Gynéco-
Obstétrique à la Maternité Souissi de Rabat*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre
profonde reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR RHRAB Brahim

*PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE au service de
Gynécologie-Obstétrique M1 à la Maternité Souissi de Rabat*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité ; nous en avons été très touchés.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.



Sommaire

PREMIERE PARTIE : THEORIE ET ETAT DES CONNAISSANCES.....	1
I-INTRODUCTION	2
II- GENERALITES.....	3
1.Historique :.....	3
2.Rappel anatomique	3
3.Rappel histologique	9
4.Étude Anato-mo-pathologique	12
4.1.Type histologique	12
4.1.1.Les proliférations de type lobulaire	12
4.1.2.Carcinome lobulaire infiltrant	15
A.Macroscopie	15
B.Microscopie	16
a.CLI classique	16
b.Variantes	17
4.2.Immunohistochimie	19
4.3.Altérations génétiques	20
5.Classification TNM du cancer du sein et stade UICC	20
6.Grading histopronostique.....	24
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	26
I. MATERIEL ET METHODES	27
1.Objectifs de l'étude.....	27
2.Moyens de l'étude	27
3.Les paramètres étudiés	27
II-RESULTATS	34

1. Étude épidémiologique	34
1.1. Fréquence	34
1.2. Âge	35
1.3. Parité	35
1.4. Contraception orale	36
1.5. Statut hormonal	36
1.6. Traitement hormonal substitutif	37
1.7. Allaitement	37
1.8. Antécédents de mastopathie	37
2. Étude clinique	38
2.1. Délai d'évolution	38
2.2. Symptomatologie révélatrice	39
2.3. Examen clinique	39
3. Étude para clinique	42
3.1. Mammographie	42
3.2. Echographie mammaire	43
3.3. Cytologie	43
3.4. IRM mammaire	44
3.5. Biopsie mammaire	44
4. Bilan d'extension	44
4.1. Bilan d'extension loco régional	44
4.2. Bilan d'extension général	45
5. Classification	46
5.1. T : taille de la tumeur	46

5.2.N: adénopathies régionales	46
5.3.M : métastases	46
5.4.Stade	46
6.Étude anatomo-pathologique	46
6.1.Moyen	46
6.2.Type histologique.....	47
6.3.Envahissement ganglionnaire histologique	48
6.4.Rupture capsulaire	48
6.5.Taille tumorale	48
6.6.Emboles vasculaires	49
6.7.Carcinome lobulaire in situ	49
6.8.Grading histo-pronostique de SCARF-BLOOM et RICHARDSON (SBR).....	49
6.9.Grade de CHEVALIER	49
6.10.Données immunohistochimiques	50
7.Modalités thérapeutiques	50
7.1.Chirurgie	50
7.2.Radiothérapie	51
7.3.Chimiothérapie	51
7.4.Hormonothérapie	52
8.Evolution	52
9.SURVIE	52
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION.....	53
I.ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	54

1.1.Fréquence	54
1.2.Age	55
1.3.Le sexe	57
1.4.Facteurs de risque	57
1.4.1.Parité et statut hormonal	57
1.4.2.L'allaitement	58
1.4.3.Traitement hormonal substitutif	59
1.4.4.Antécédents personnels de mastopathie bénigne	60
1.4.5.Antécédents familiaux	60
1.4.6.Antécédents de carcinome lobulaire in situ	61
II.CARACTERISTIQUES CLINIQUES	62
2.1.Délai d'évolution	62
2.2.Symptomatologie révélatrice	62
2.3.Siège de la tumeur.....	63
2.4.Taille de la tumeur	64
2.5.Atteinte ganglionnaire	66
2.6.Stade au moment du diagnostic	66
III.ÉTUDE PARACLINIQUE	67
3.1.Mammographie	67
3.2.Echographie mammaire	73
3.3.Cytologie	76
3.4.Imagerie par résonance magnétique	77
3.5.Biopsie mammaire	81
3.6.Difficultés diagnostiques	82

IV.BILAN D'EXTENSION	83
4.1.Extension locorégionale	83
4.2.Extension générale	83
V.TRAITEMENT	84
5.1.Modalités thérapeutiques	84
5.1.1.La chirurgie	84
5.1.2.La chimiothérapie	87
5.1.3.La radiothérapie	89
5.1.4.Hormonothérapie	90
5.1.5.Thérapie ciblée	90
5.1.Particularités thérapeutiques du CLI	91
5.2.1.Chirurgie :	91
5.2.2.Radiothérapie	93
5.2.3.Chimiothérapie	95
5.2.4.Hormonothérapie	97
5.2.5.Thérapeutique ciblée	98
V.IFACTEURS PRONOSTIQUES	99
6.1.Facteurs cliniques	99
6.1.1.Âge	99
6.1.2.Stade évolutif	99
6.2.Facteurs histologiques	100
6.2.1.Sous type histologique	100
6.2.2.Grade histo-pronostique	102
6.2.3.Envahissement ganglionnaire histologique	104

6.2.4.Emboles vasculaires	104
6.2.5.Immunohistochimie	105
A.Récepteurs hormonaux	105
B.L'oncogène C-erbB-2 (ou HER-2).....	106
C.La E cadhérine	107
D.La protéine 53	108
E.Marqueurs de prolifération cellulaire	108
F.Analyse de l'ADN : Cytométrie en flux	108
VII.PRONOSTIC	110
7.1. Survie	110
7.2.Récidive	113
7.3.METASTASES	114
VIII. SURVEILLANCE	116
8.1.Surveillance locorégionale.....	116
8.2.Surveillance générale	116
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	118
RESUME.....	120
ANNEXES.....	124
BIBLIOGRAPHIE.....	129



Liste des illustrations

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)

Liste des figures

- Figure 1 : Coupe sagittale de la glande mammaire
- Figure 2 : Vascularisation de la glande mammaire
- Figure 3 : L'organisation des lobules autour du canal galactophore.
- Figure 4 : Représentation schématique de l'unité terminale ductulo-lobulaire
- Figure 5 : Coupe histologique d'un lobule
- Figure 6 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 1
- Figure 7 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 2
- Figure 8 : Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 3
- Figures 9, 10 : Aspects macroscopiques du carcinome lobulaire infiltrant
- Figure 11 : Aspects microscopiques du CLI classique.
- Figure 12 : Aspect microscopique du CLI de type tubulolobulaire
- Figure 13 : Aspect microscopique du CLI de type solide
- Figure 14 : Aspect microscopique du CLI de type pléomorphe
- Figure 15 : Répartition de l'incidence du CLI en fonction des années
- Figure 16 : Répartition des patientes en fonction de l'âge.
- Figure 17 : Répartition des cas en fonction du délai d'évolution.
- Figure 18 : Résultats de la cytoponction.
- Figure 19 : Répartition des patientes selon les sous types histologiques
- Figure 20 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire.
- Figure 21 : Fréquence du CLI du sein

Figure 22 : Age moyen des patientes ayant un CLI .

Figure 23 : Taille du nodule au moment du diagnostic.

Figures 24,25 : Aspects mammographiques du CLI .

Figure 26: Aspect échographique du CLI.

Figure 27 : Aspect échographique du CLI .

Figure 28: Sémiologie IRM du CLI .

Figure 29 : Intérêt de l'IRM dans le bilan d'extension locorégional du CLI.

Liste Des tableaux

Tableau 1 : Classification des néoplasies lobulaires

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la parité.

Tableau 3: Répartition des patientes selon le statut hormonal

Tableau 4 : Antécédents mammaires des malades

Tableau 5: Signes révélateurs du CLI dans notre série

Tableau 6: Topographie du nodule dans notre série

Tableau 7: Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Tableau 8: Répartition des patientes selon la poussée évolutive

Tableau 9 : Aspects mammographiques des CLI.

Tableau 10: Répartition des patientes selon le grade SBR

Tableau 11 : Protocoles de chimiothérapie néo adjuvante utilisés dans notre série

Tableau 12 : Taux de faux négatifs à la mammographie.

Tableau 13 : Aspects mammographiques du CLI.

Tableau 14 : Taux de récurrence locale après mastectomie et chirurgie conservatrice chez les patientes atteintes de CLI.

Tableau 15 : Score pronostique de Nottingham (NPI)

Tableau 16 : Taux des récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de CLI

Tableau 17 : Survie globale du carcinome lobulaire invasif .

Tableau 18 : Différence en survie globale et survie sans récurrence entre CLI et CCI .


Tableau 19 : Taux de récurrence locorégionale et à distance : CLI vs CCI

Tableau 20: Localisations métastatiques des CLI

Liste des annexes :

Annexe 1 : Classifications de Chevalier et Sataloff

Annexe 2 : Classification ACR-BIRADS des anomalies mammographiques



*Première partie :
théorie et état des
connaissances*

I-INTRODUCTION :

Le cancer du sein est 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 est donc crucial d'étudier les différents types histologiques 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 d'augmenter ces dernières années, et qui est encore peu étudié par rapport aux autres types histologiques.

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 [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 clinicopathologique 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 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 de gynécologie et obstétrique M1 de la Maternité Souissi de Rabat, sur une période de 4 ans allant de janvier 2009 à décembre 2012. Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 17 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.

II- GENERALITES

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 ne donne 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 :

2.1.1. 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.

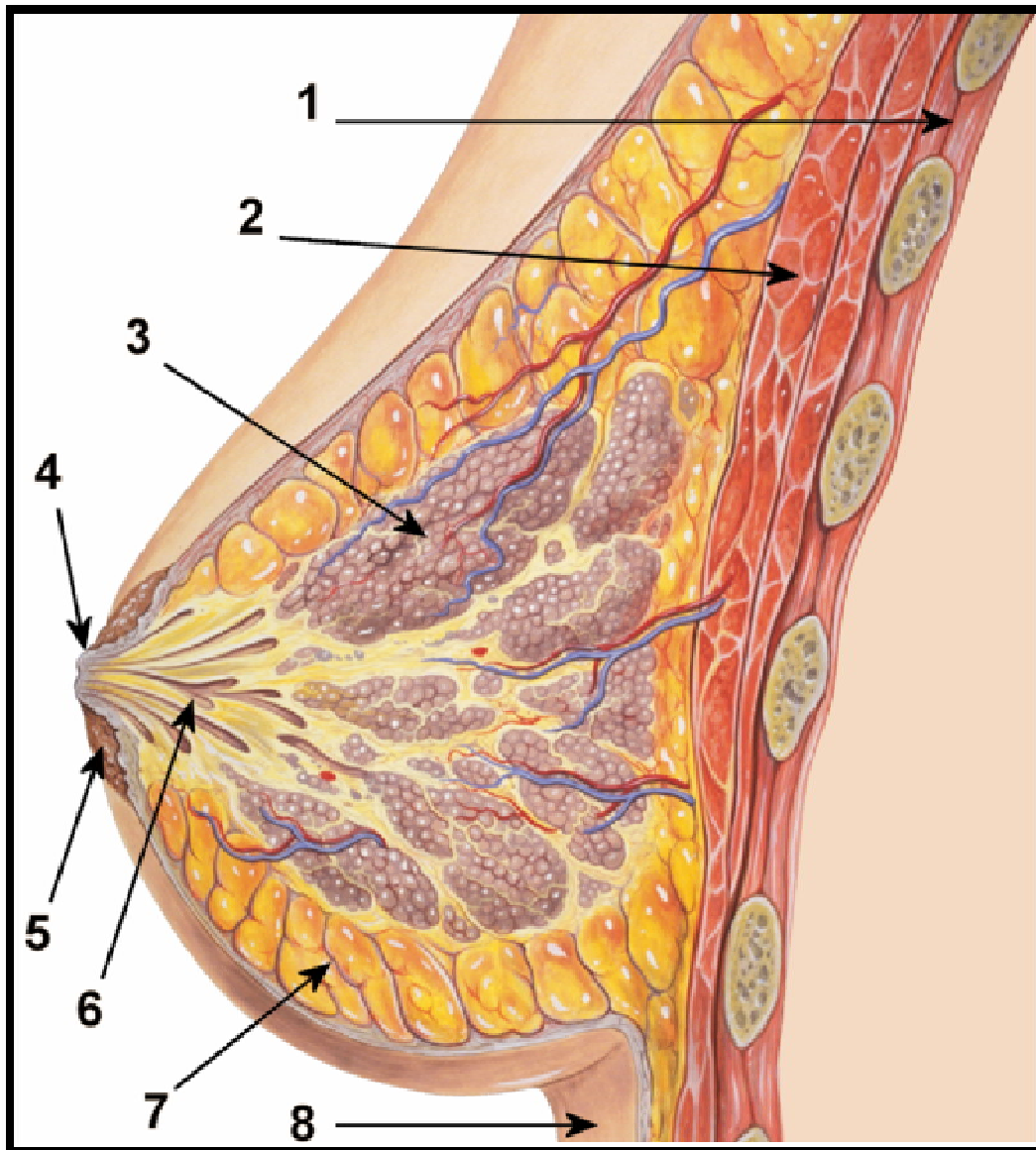
2.1.2. Configuration externe :

- 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.

2.1.3. 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 (canaulaire 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 1 : Coupe sagittale de la glande mammaire [10]

2.2. Vascularisation :

2.2.1. Vascularisation artérielle :

Elle provient de 3 sources :

- Artère mammaire interne (thoracique interne), branche de l'artère sous clavière, qui vascularise la partie interne de la glande.
- Les collatérales de l'artère axillaire : surtout l'artère thoracique externe, qui vascularisent la partie externe de la glande mammaire.
- Les artères intercostales postérieures : qui donnent des branches latérales qui naissent à la partie moyenne de l'espace et perforent de dedans en dehors les muscles intercostaux. Elles se ramifient sur la paroi thoracique et vascularisent le muscle dentelé antérieur, les muscles pectoraux, la glande mammaire et les téguments de la face latérale du thorax.

La vascularisation de l'intérieur de la glande mammaire peut être décrite comme un système à 3 étages :

- Le réseau sous dermique
- Le réseau pré-glandulaire
- Le réseau rétro-glandulaire.

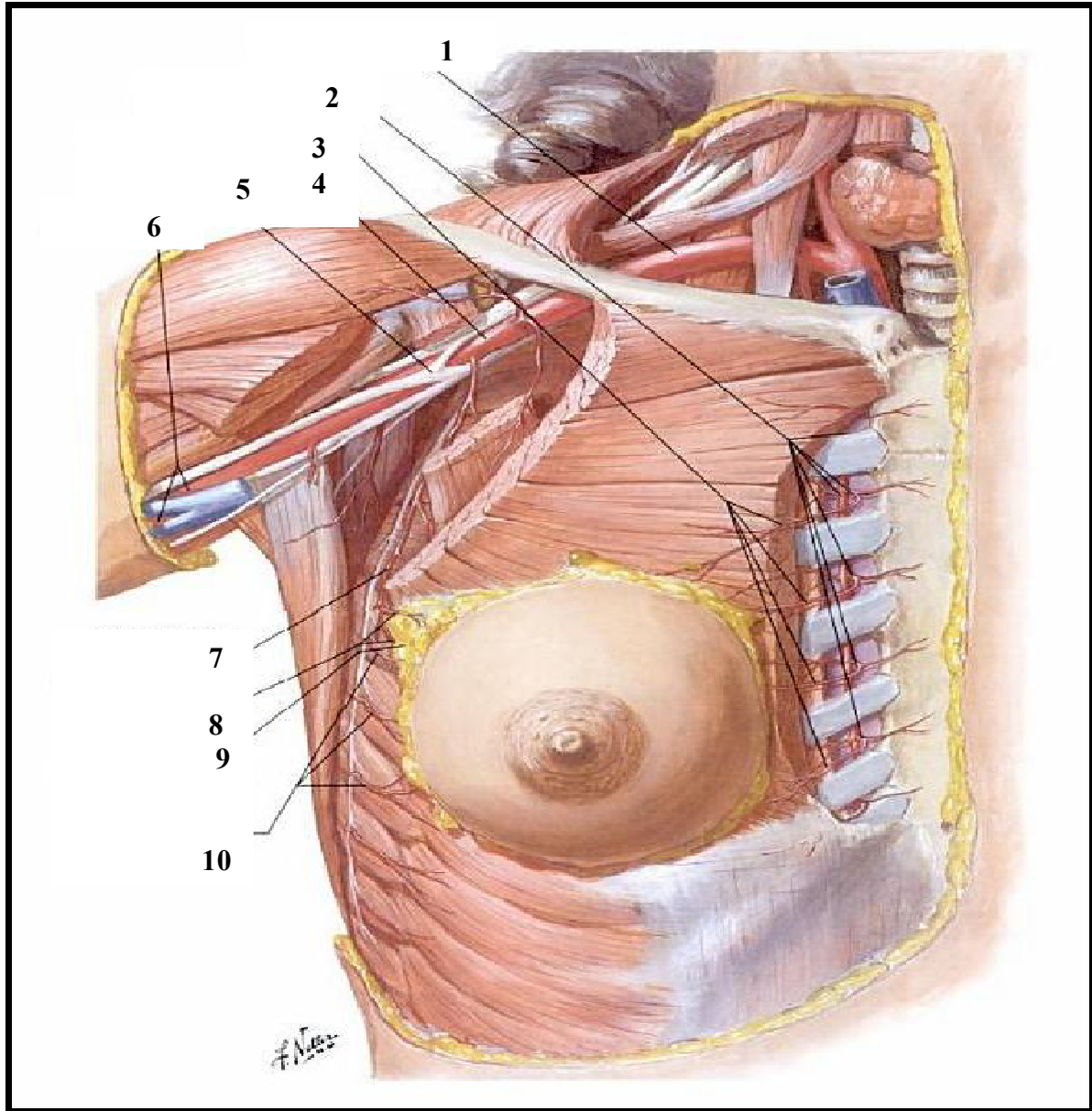
Le réseau antérieur sous cutané pré glandulaire est formé par l'arcade sous dermique et l'arcade pré glandulaire. Il existe un cercle anastomotique au niveau du mamelon, le réseau antérieur et le réseau postérieur s'anastomosent.

2.2.2. Vascularisation veineuse :

Il existe un réseau veineux superficiel et un réseau veineux profond.

- Le superficiel est surtout visible pendant la grossesse et la lactation, on le reconnaît parfois autour de l'aréole en anneau. Il se déverse dans les veines superficielles des régions voisines.

- Le réseau profond se rend aux veines mammaires externes en dehors, à la veine mammaire interne en dedans et aux intercostales en arrière, et au-delà vers les veines azygos et les plexus veineux intra –rachidiens.



- 1 : Artère subclavière , 2 : Artère thoracique interne et ses branches perforantes ,
 3 : Rameaux mammaires médiaux, 4 : Artère axillaire, 5 : Plexus brachial,
 6 : Artère brachiale, 7 : Artère thoracique latérale, 8 : Rameaux mammaires latéraux,
 9 : Prolongement axillaire de Spence, 10: Rameaux mammaires latéraux.

Figure 2 : Vascularisation de la glande mammaire [11]

2.3. 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.

2.3.1. 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

2.3.2. 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 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.

2.4. 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 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} nerfs intercostaux.

- Le groupe latéral : Provient des rameaux cutanés latéraux des 4^{ème} et 5^{ème} nerfs intercostaux.
- Le groupe supérieur : Provient 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 1, 3)

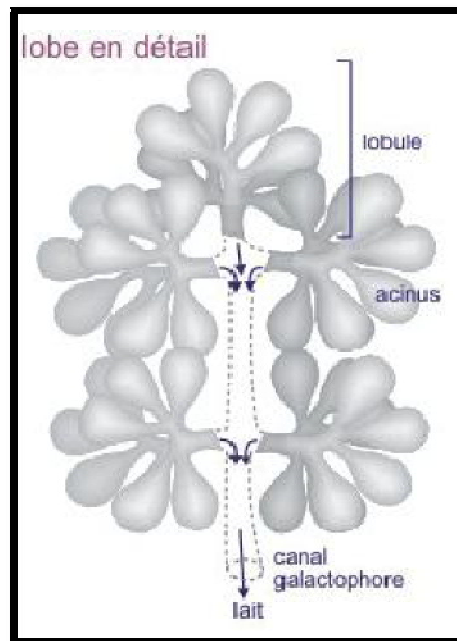


Figure 3 : L'organisation des lobules autour du canal galactophore. [16]

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 4)

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.

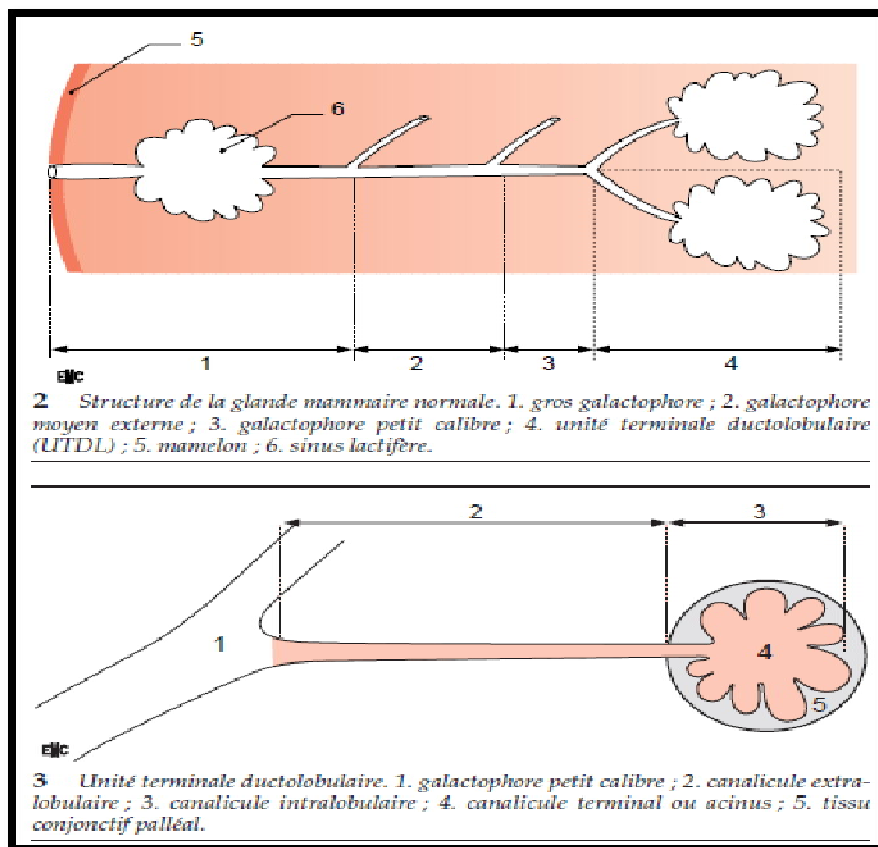
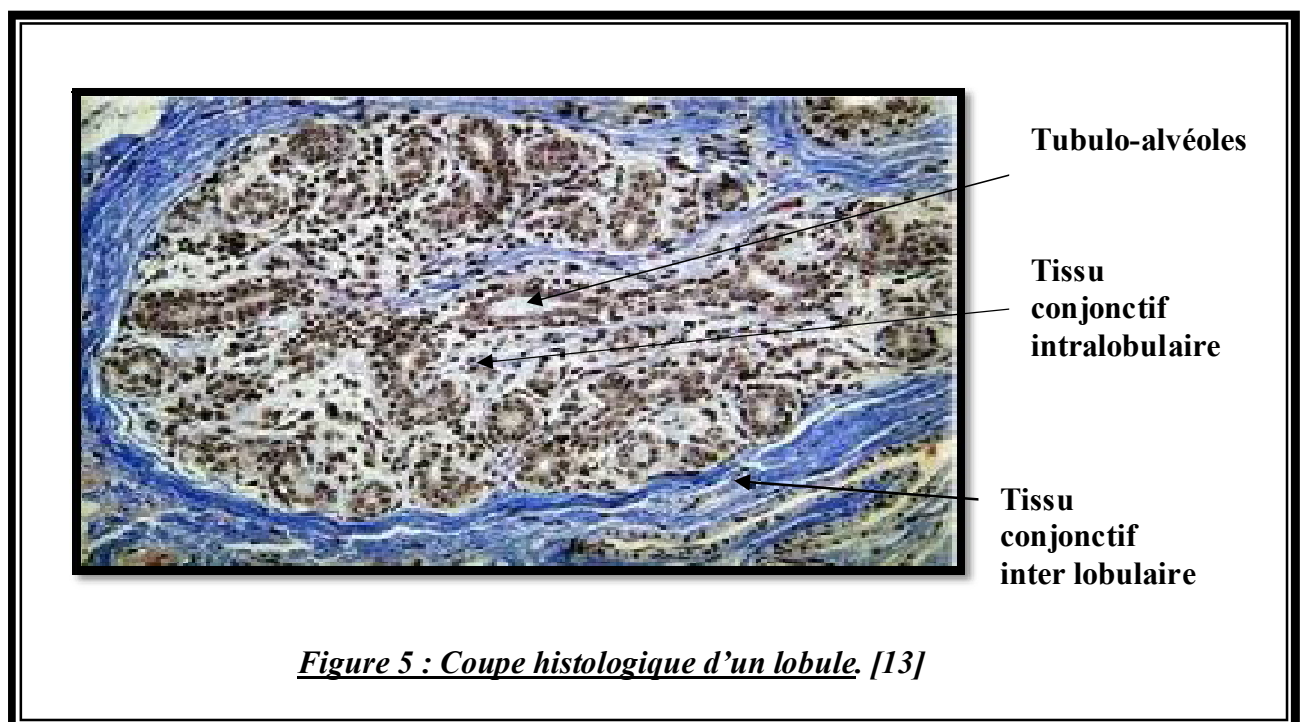


Figure 4 : Représentation schématique de l'unité terminale ductulo-lobulaire [17]

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.



4. Étude anatomo-pathologique :

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

4.1. Type histologique :

4.1.1. Les proliférations de type lobulaire :

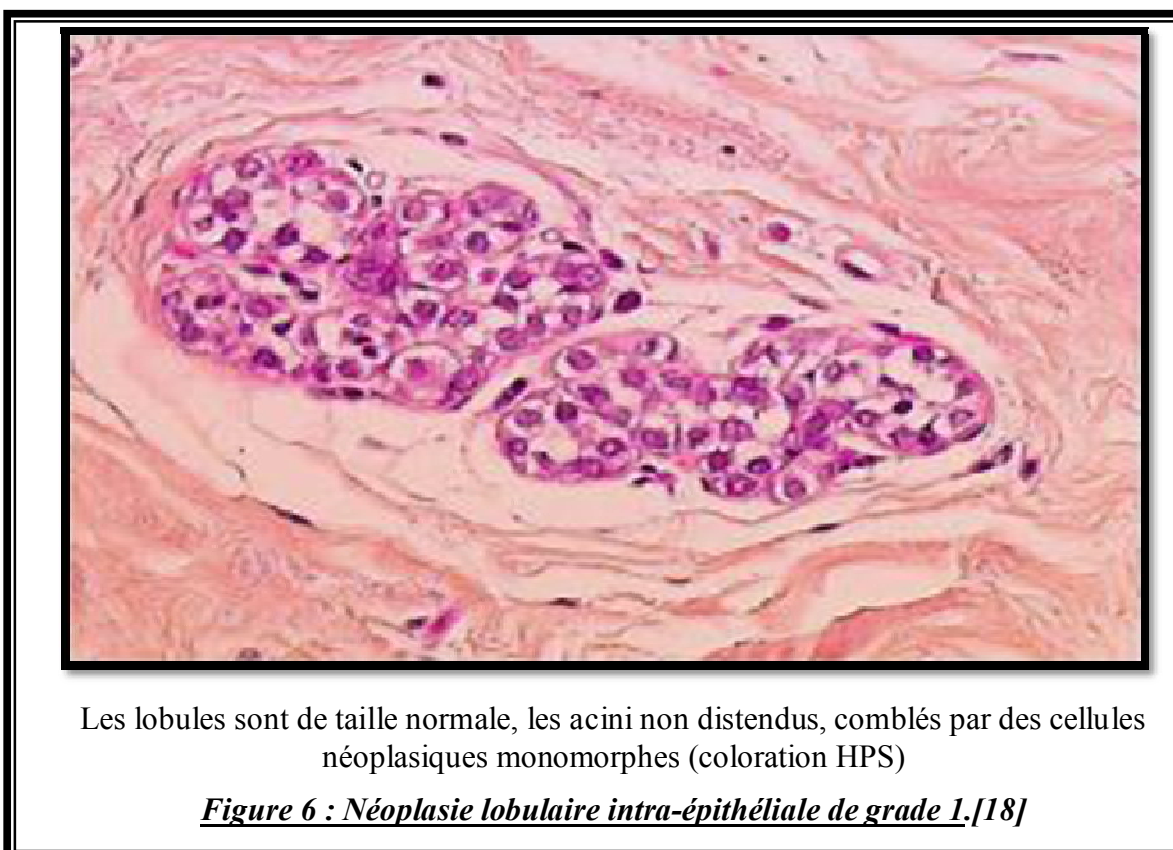
La néoplasie lobulaire est faite d'une prolifération uniforme et monotone de petites cellules rondes, non cohésives. Leurs noyaux sont arrondis, rarement nucléolés, leurs cytoplasmes sont peu abondants et peuvent renfermer une vacuole de mucosécrétion avec une image en cible. Ces cellules comblent et 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] :

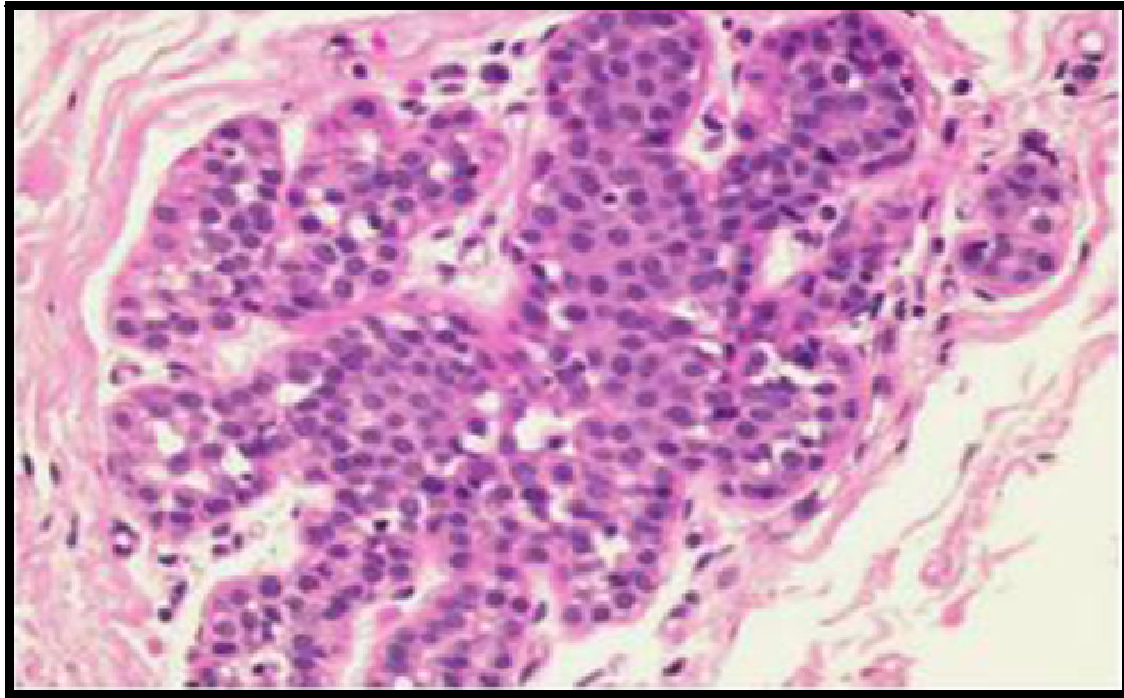
- L'hyperplasie lobulaire atypique
- Le carcinome lobulaire in situ

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]

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.	HLA
LIN2	Type 1. Lobules élargis, acini très distendus, comblés et confluent (macroacini), pas de lumières résiduelles, cellules monomorphes.	HLA
LIN3	Type 2. Cellules à noyaux pléomorphes ou cellules en bague à chignon, quelques lumières résiduelles possibles Type 3. Nécrose tumorale présente	CLIS

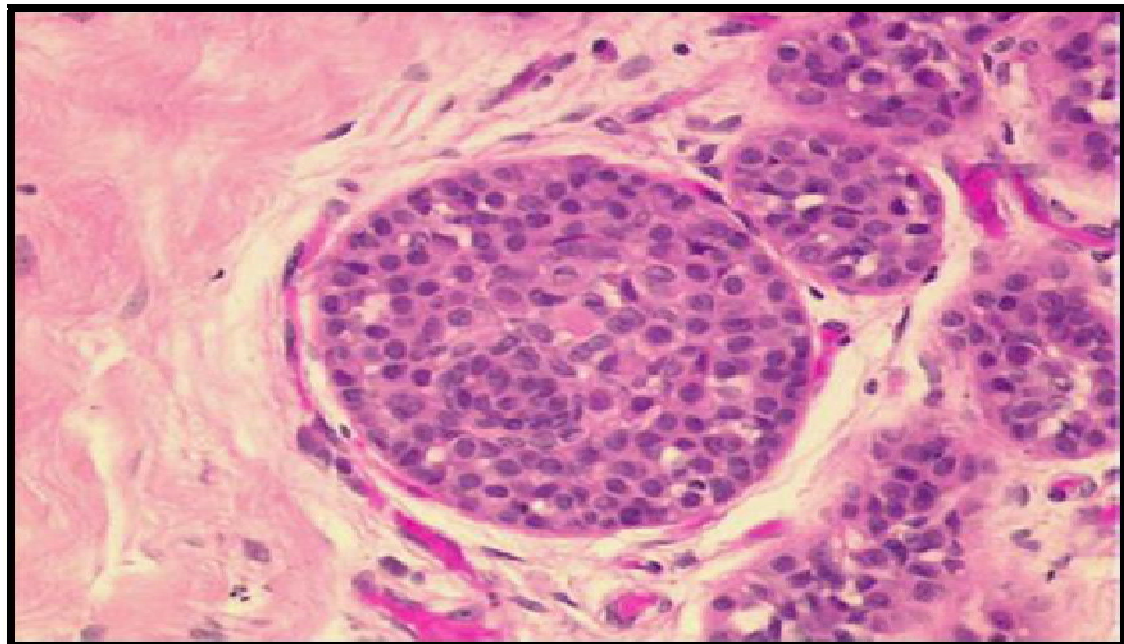
Tableau 1 : Classification des néoplasies lobulaires [17]





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

Figure 7 : 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) .

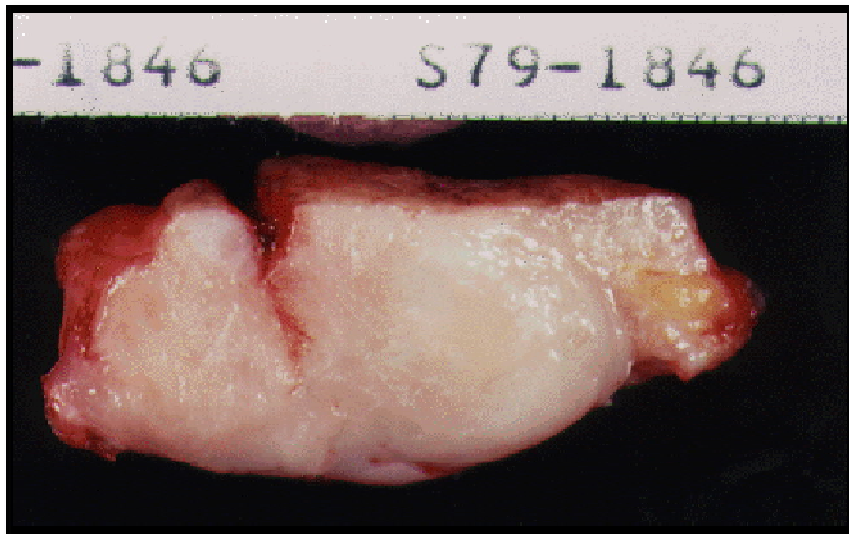
Figure 8 : Néoplasie lobulaire intra- épithéliale de grade 3.[18]

4.1.2. 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]

A. Macroscopie :

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



Figures 9, 10 : Aspects macroscopiques du carcinome lobulaire infiltrant [21]



B. 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]

a. 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). Absence de glandes. Le stroma est abondant, fibreux dense, avec élastose péricanalaire et périveineuse. 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.

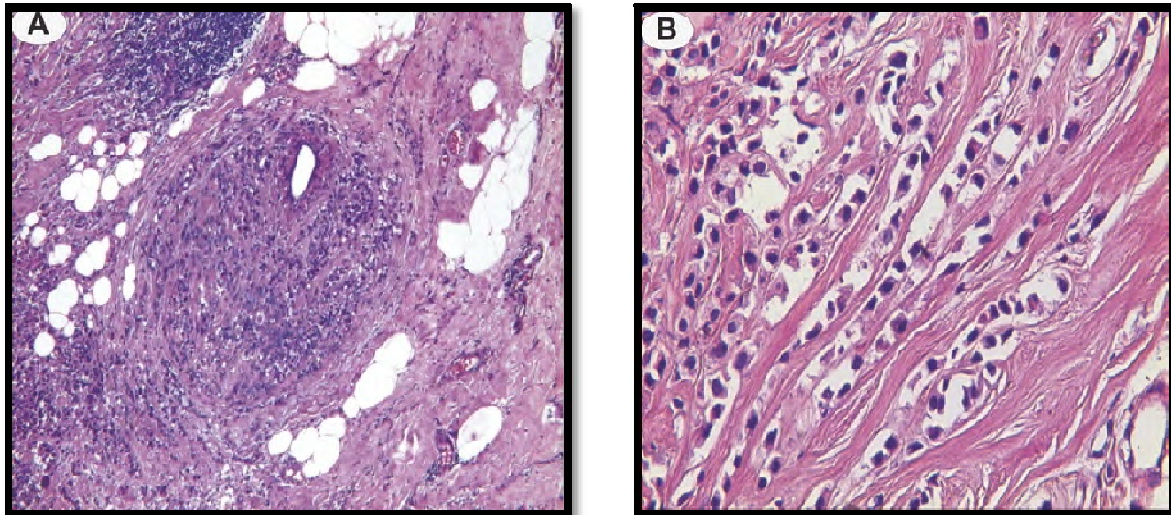


Figure 11 : Aspects microscopiques du CLI classique. [22]
 (A : ×40 ; B : ×200)

b. Variantes :

Les variantes architecturales du CLI : [18 , 21]

- **Type massif (solide) :** plages cellulaires massives d'aspect pseudolymphomateux.
- **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]

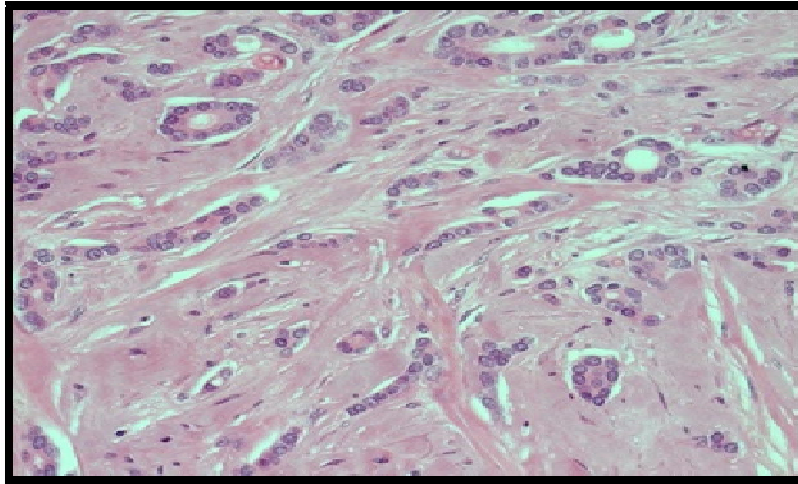


Figure 12 : Aspect microscopique du CLI de type tubulolobulaire. [26]

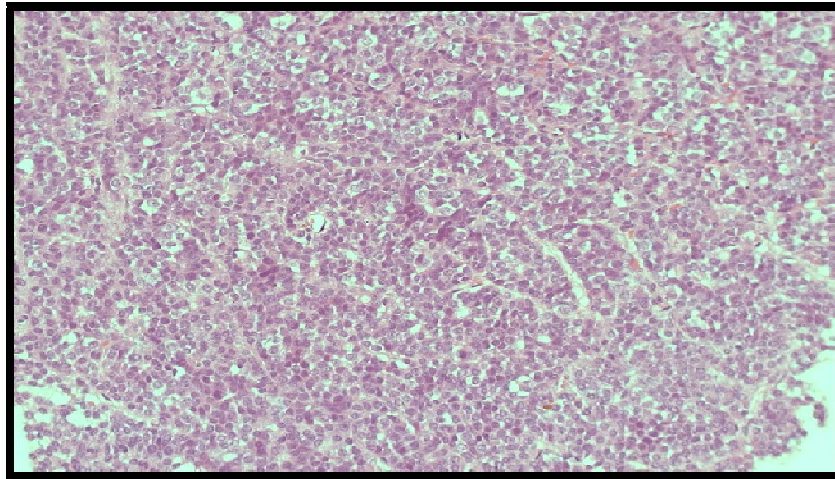


Figure 13 : Aspect microscopique du CLI de type solide. [26]

Les Variantes cellulaires du CLI :

- **Cellules histiocytoïdes** [27, 28, 29] : croissance diffuse de cellules tumorales à cytoplasme granulaire et spumeux abondant. Il peut simuler une tumeur à cellules granuleuses. Considéré 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 intracytoplasmique. 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 l'inite plastique.

- **Le CLI pléomorphe** [32,33] : Forme agressive des femmes postménopausées. 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 cadhérine souvent négative. [34]

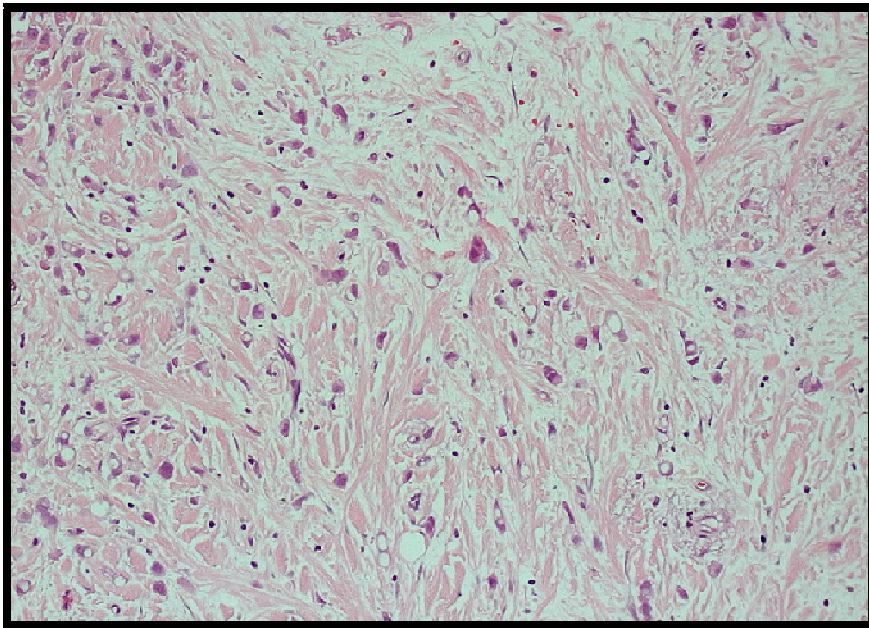


Figure 14 : Aspect microscopique du CLI de type pléomorphe. [26]

4.2. Immunohistochimie :

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'E-cadhérine, 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 34βE12, 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, 7^e édition, 2010, et stade UICC :

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical 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 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 polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ 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
IIB	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 modifiée, 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 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)



*Deuxième partie :
étude pratique*

I. MATERIEL ET METHODES :

1. 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.

2. Moyens de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 4 ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2012, et portant sur 17 femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant au service de gynécologie et obstétrique M1 à la Maternité Souissi de Rabat.

3. Les paramètres étudiés :

Nous avons sélectionné les dossiers des femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant à partir des archives du service de gynécologie et d'obstétrique M1 à la Maternité Souissi, qui étaient au nombre de 17 dossiers. Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente. La fréquence du carcinome lobulaire infiltrant a été calculée par rapport à l'ensemble des femmes hospitalisées pour cancer du sein durant la même période.

Nous avons consulté les dossiers des patientes adressées à l'institut national d'oncologie de Rabat pour complément thérapeutique afin de recueillir les données liées aux protocoles de chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et éventuellement le suivi.

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Nom, prénom : N° d'entrée :

Date d'entrée : Âge :

Origine : NSE :

Antécédents personnels :

• **Gynécologiques :**

➤ Âge des premières règles :

➤ Cycles menstruels :

➤ Contraception : Oui Non

Séquentielle Combinée Durée :

➤ Ménopause : Oui Non

➤ THS : Oui Non

➤ Autres :

• **Obstétricaux :**

➤ Parité :

➤ Gestité :

➤ Nombre enfants vivants :

➤ Âge 1^{ère} grossesse :

➤ Allaitement : Oui Non Durée :

• **Médicaux :**

.....

• **Chirurgicaux :**

.....

• **Toxiques :**

.....

Antécédents familiaux :

- Antécédents de cancer du sein: Oui Non
- Antécédents de mastopathie bénigne : Oui Non
- Antécédents d'autres cancers :
.....
- Autres antécédents :
.....

Circonstances de découverte :

.....
.....

Délai d'évolution :

.....

Symptomatologie :

.....
.....
.....

Examen clinique :

- **Examen général :**
- **Examens des Seins :**
 - Topographie du nodule :
 - Taille du nodule :
 - Mobilité / plan superficiel :
 - / Plan profond :
 - Consistance :
 - Contours :
 - Signes cutanées :
 - Inflammation de la peau : Oui Non
 - Ulcération cutanée : Oui Non

• Rétraction du mamelon : Oui Non

• Ecoulement mamelonnaire : Oui Non

unipore multipore

Unilatéral bilatéral

➤ Autres :

.....

➤ Examen du sein controlatéral :

.....

.....

.....

➤ Aires ganglionnaires :

.....

.....

• Touchers pelviens :

.....

.....

• Examen des autres appareils :

.....

.....

.....

.....

Examens complémentaires :

• Mammographie : Oui Non

Resultats :.....

.....

.....

- Echographie mammaire : Oui Non

Résultats :

.....

- IRM : Oui Non

Resultats :.....

.....

- Cytologie : Oui Non
 Positive Négative

- Biopsie : Oui Non

Resultats :.....

.....

.....

Bilan d'extension :

- Radiographie thorax :.....
- Echographie abdomino-pelvienne :
- Scintigraphie osseuse :
- TDM thoraco abdominale :.....
- Marqueurs tumoraux : CA15-3
- Autres :

Classification TNM :

.....

Traitement :

- Chirurgie :

Conservatrice : Type

.....

Radicale : Type

.....
.....



Résultats anatomo-pathologiques :

- **Taille tumorale :**
- **Type histologique :**
- **Grade SBR :**
- **Envahissement ganglionnaire : Oui Non**
- **Nombre de N+ :**
- **Emboles vasculaires : Oui Non**
- **Récepteurs hormonaux :**

RE :.....

RP :

- **Hercept test :**
.....
- **Autres :**
.....
.....

• **Radiothérapie : Oui Non**

- **Type : RTH externe, Curiethérapie**
- **Dose :**
- **Complications :**

• **Chimiothérapie : Oui Non**

- **Type : Adjuvante, Néo adjuvante**
- **Protocole :**
- **Nombre de cures :**
- **Complications :**

- **Hormonothérapie** : Oui Non

- Type :

- Complications :

Surveillance post thérapeutique immédiate :

.....
.....

Surveillance post thérapeutique à distance :

- Moyens et
rythme :.....
.....

- Récidive loco régionale :
.....

- Métastases à distance :
.....

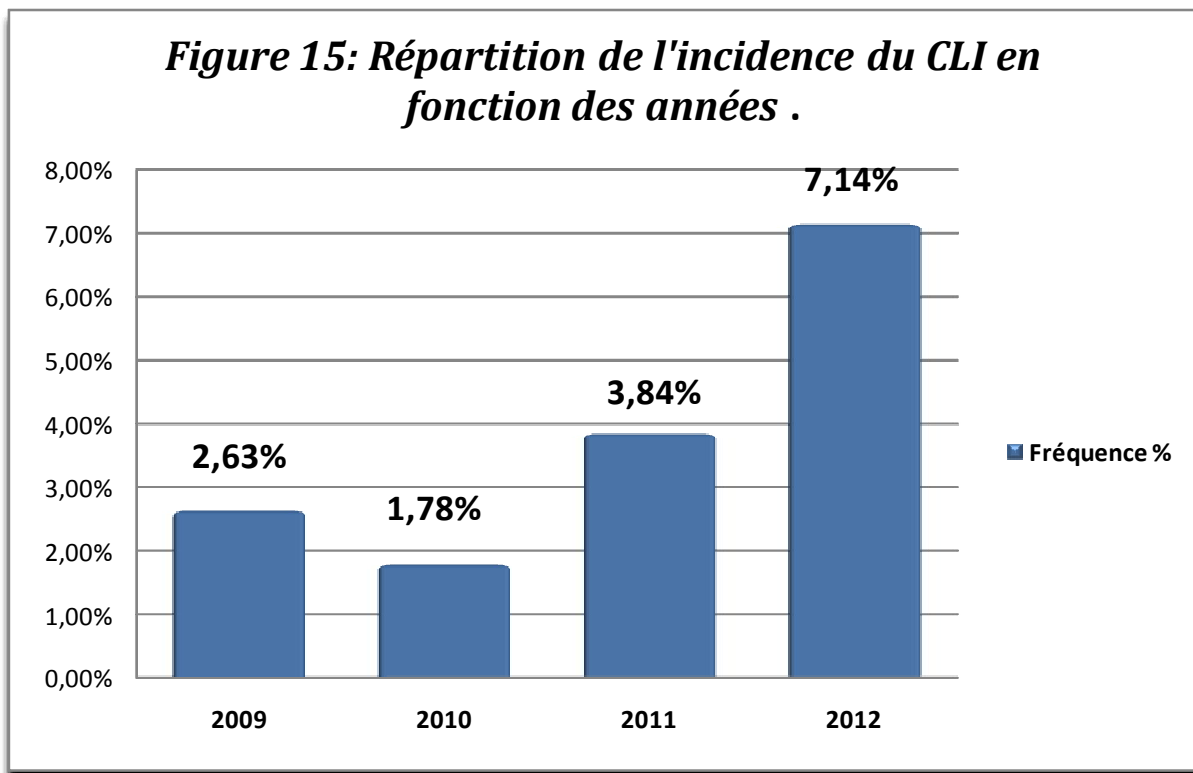
- Survie :
.....
.....

II-RESULTATS :

1. Étude épidémiologique :

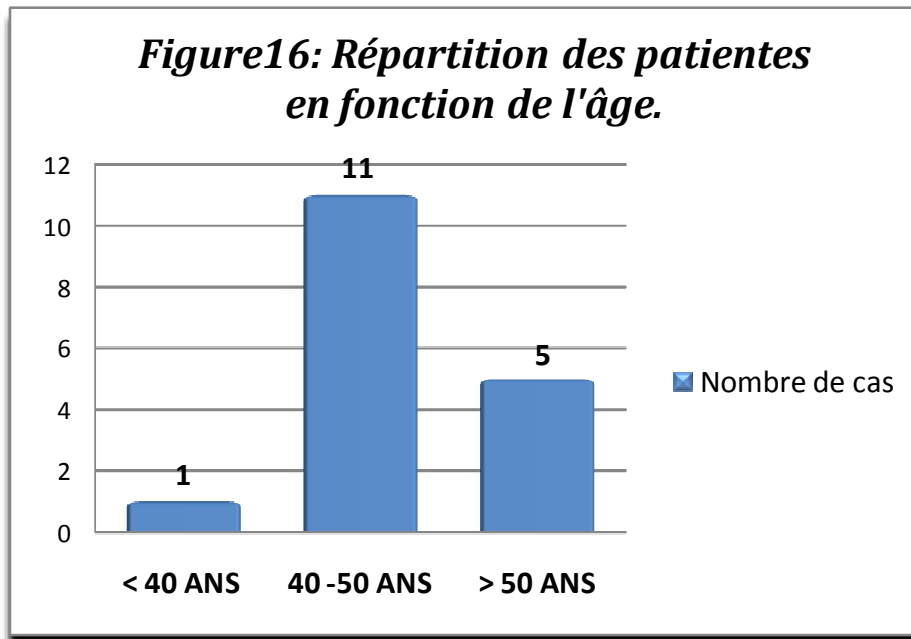
1.1.Fréquence :

Durant une période de 4 ans, de Janvier 2009 à Décembre 2012, 444 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de gynécologie et d'obstétrique de la Maternité Souissi. Parmi elles, 17 étaient atteintes de carcinome lobulaire infiltrant du sein, soit une fréquence de 3,82% du nombre global de cancer du sein. On note une nette augmentation de l'incidence des CLI, passant de 2,63% en 2009 à 7,14% en 2012.



1.2. Âge :

L'âge moyen de nos malades est de 51.7 ans, avec des extrêmes allant de 36ans à 85ans. La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 40 et 50 ans avec un taux de 64,7% des cas.



1.3. Parité :

Dans notre série, on note une prédominance de la multiparité avec un taux de 58,8% alors que les paucipares et les nullipares ne représentent que 29,4% et 11,7% respectivement.

Tableau 2 : Répartition des patientes selon la parité.

	Nombre	Pourcentage
Nulliparité	2	11,7%
Pauci parité	5	29,4%
Multiparité	10	58,8%

1.4. Contraception orale :

Ce paramètre a été recherché chez toutes les patientes, parmi lesquelles 13 avaient pris des contraceptifs oraux, soit 76,4% 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.

1.5. Statut hormonal :

Dans notre série, 10 cas, soit 58,82% des patientes étaient ménopausées.

L'âge de la ménopause était compris entre 38 et 55 ans avec une moyenne de 46,7 ans.

Tableau 3: Répartition des patientes selon le statut hormonal

	Nombre	Pourcentage
En période d'activité génitale	7	41,17%
Ménopausée	10	58,82%

1.6. Traitement hormonal substitutif :

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

1.7. Allaitement :

L'allaitement a été noté chez 11 femmes soit 73,33 %, avec une durée moyenne de 20 mois et des extrêmes allant de 5 à 72 mois.

1.8. 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 familiaux de cancer du sein a été notée chez 3 patientes.

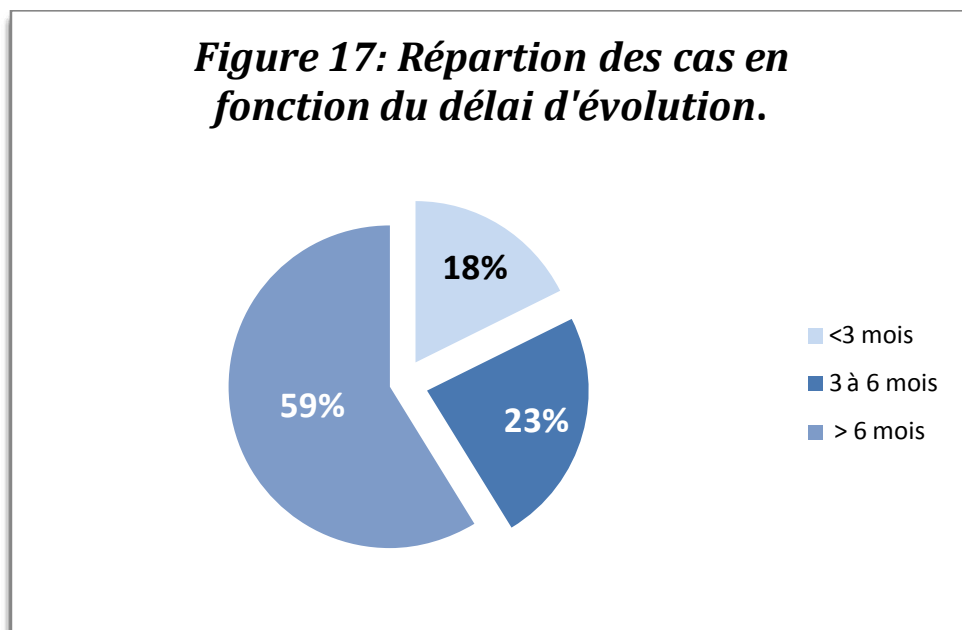
Tableau 4 : Antécédents mammaires des malades

	Nombre	Pourcentage
Antécédent personnel de mastopathie bénigne	0	0
Antécédent personnel de Cancer du sein	0	0%
Antécédent familial de cancers du sein	3	17,64%
Total	3	17,64%

2. Étude clinique :

2.1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisé chez toutes les patientes. Le délai moyen est de 11,65 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 60 mois.



2.2. Symptomatologie révélatrice :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein, retrouvé dans 94,11% des cas, associé à des signes inflammatoires chez 4 patientes soit 23,52%. Une mastodynie a été retrouvée chez 5 patientes soit 29,41%, alors que seules 2 patientes ont présenté un écoulement mamelonnaire.

Tableau 5: Signes révélateurs du cancer du CLI dans notre série.

Signes révélateurs	Nombre	Pourcentage
Nodule du sein	16	94,11%
Signes inflammatoires	4	23,52%
Mastodynie	5	29,41%
Écoulement mamelonnaire	2	11,76%
Rétraction mamelonnaire	3	17,64%
ADP axillaire	2	11,76%

2.3. 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.

a. Siège :

Le sein droit a été atteint chez 10 patientes soit 58.82%, le sein gauche chez 7 patientes soit 41.17%. L'atteinte bilatérale n'a été retrouvée chez aucune patiente.

b. Topographie :

Ce nodule siégeait le plus souvent au niveau de la jonction des quadrants supérieurs, avec un pourcentage de 41,17 %.

Tableau 6: Topographie du nodule dans notre série

Topographie	Nombre	Pourcentage
La jonction des quadrants supérieurs	7	41.17%
Quadrant supéro-externe	5	29.41%
La jonction des quadrants inférieurs	2	11.76%
Tout le sein	2	11.76%
Quadrant inféro-externe	1	5.88%

c. Taille tumorale :

On a constaté dans notre étude, que 58,81% des patientes avaient une taille tumorale supérieure à cinq centimètres au moment du diagnostic, alors que les tailles comprises entre 2 et 5 cm représentaient 41,17%. Aucune patiente n'avait une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

La taille tumorale moyenne dans notre étude est de 5,35cm avec des extrêmes allant de 3 à 10 cm.

Tableau 7: Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

Taille	Pourcentage
$\leq 2\text{cm}$	0%
$2 < T \leq 5\text{cm}$	41,17%
$>5\text{cm}$	58,81%

d. Rétraction du mamelon :

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

e. Ulcération cutanée :

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

f. Écoulement mamelonnaire :

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

g. Adénopathies :

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des adénopathies homolatérales chez 3 patientes soit 17,64%. Il s'agissait d'adénopathies mobiles.

h. Poussée évolutive :

5 patientes ont présenté un cancer du sein en poussée évolutive au moment du diagnostic.

Tableau 8: Répartition des patientes selon la poussée évolutive

Poussée évolutive	Nombre	Pourcentage
PEV 0	12	70,58%
PEV 1	2	11,76%
PEV 2	2	11,76%
PEV 3	1	5,88%

3. Étude para clinique :

3.1.Mammographie :

16 patientes soit 94,11%, ont bénéficié d'une mammographie, qui a objectivé une image mammographique suspecte de malignité dans 100% des cas, sous forme d'une opacité spiculée et mal limitée, associée à des microcalcifications dans 31,25% des cas. Des lésions bi et multifocales ont été retrouvées chez 2 patientes.

Tableau 9 : Aspects mammographiques du CLI.

	Nombre	Pourcentage
Opacité suspecte	16	100%
Micro calcifications	5	31,25%
Rétraction cutanée et mamelonnaire	2	12,5%
Epaississement sous cutané	3	18,75%
Lésion bifocale	1	6,25%
Lésion multifocale	1	6,25%

On a classé ces différentes images selon la classification de l'ACR : (annexe 2)

- ACR3 : 3 images soit 18,75%
- ACR4 : 4 images soit 25%
- ACR5 :6 images soit 37,5%

3.2. Echographie mammaire :

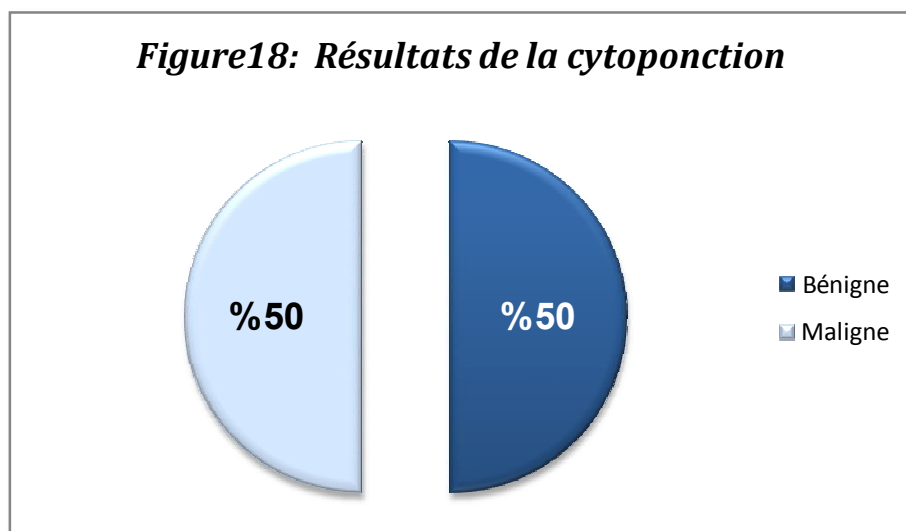
Réalisée chez 16 patientes, elle a objectivé :

- ✓ Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous +/- signes d'atténuation, suspecte dans 16 cas soit 100%.
- ✓ Micro calcifications dans 2 cas soit 12,5%.
- ✓ Epaissement du tissu sous cutané dans 2 cas soit 12,5%
- ✓ Dilatation des canaux galactophoriques dans 1 cas soit 6,25%
- ✓ Formation kystique dans 1 cas soit 6,25%
- ✓ Plusieurs images tissulaires dans 1 cas soit 6,25%
- ✓ Adénopathies axillaires dans 3 cas soit 18,75%

3.3. Cytologie :

Pratiquée chez 10 patientes soit 58,82% des patientes :

- Elle a objectivé des cellules malignes ou suspectes de malignité dans 5 cas soit 50% de cytologie positive.
- Elle s'est révélée négative dans 5 cas soit 50 % de cytologie négative.



3.4. IRM mammaire :

Réalisée chez 1 patiente soit 5,88% :

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.

3.5. Biopsie mammaire :

8 patientes soit 47.05%, ont bénéficié d'une biopsie mammaire pour preuve histologique avant de démarrer le traitement.

4. Bilan d'extension :

4.1. 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 3 malades. Une fixation au plan superficiel (cutané) a été notée chez 6 patientes.

➤ Examen du sein controlatéral :

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

➤ Examen des aires ganglionnaires :

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

4.2. Bilan d'extension général :

a. 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.

b. Para clinique :

- 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 16 patientes.

- Echographie abdomino-pelvienne :

Réalisée chez 15 patientes, elle a objectivé la présence :

- D'un cas de vésicule biliaire lithiasique ;
- un cas d'utérus fibromateux ;
- aucun cas de métastase hépatique

- Scintigraphie osseuse :

Réalisée chez 4 patientes, elle n'a pas objectivé de localisation osseuse secondaire.

- TDM :

Aucune patiente n'a bénéficié d'une TDM thoraco abdominale ni cérébrale.

- Frottis cervical :

Réalisé chez 2 patientes, il a objectivé un aspect inflammatoire avec modification cellulaire réactionnelle.

•CA15-3 :

Le dosage de CA15-3 a été effectué chez 5 patientes, il était normal dans 100% des cas.

5. Classification :

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

5.1.T : taille de la tumeur :

Les tumeurs classées T4 étaient les plus fréquentes, elles ont été retrouvées chez 8 patientes de notre série, soit 47,05%.

5.2.N: adénopathies régionales :

14 patientes avaient des adénopathies classées N0 (soit 82,35%) et 3 patientes avaient un envahissement ganglionnaire classé N1 (17,64 soit %).

5.3.M : Métastases :

Aucune patiente n'a présenté une localisation secondaire au moment du diagnostic.

5.4.Stade :

8 patientes ont été classées stade II soit 47,05 % des cas.

8 patientes ont été classées stade III soit 47,05 % des cas.

Et seulement 1 patiente a été classée stade IV soit 5,88 % des cas.

6. Étude anatomo-pathologique :

6.1.Moyen :

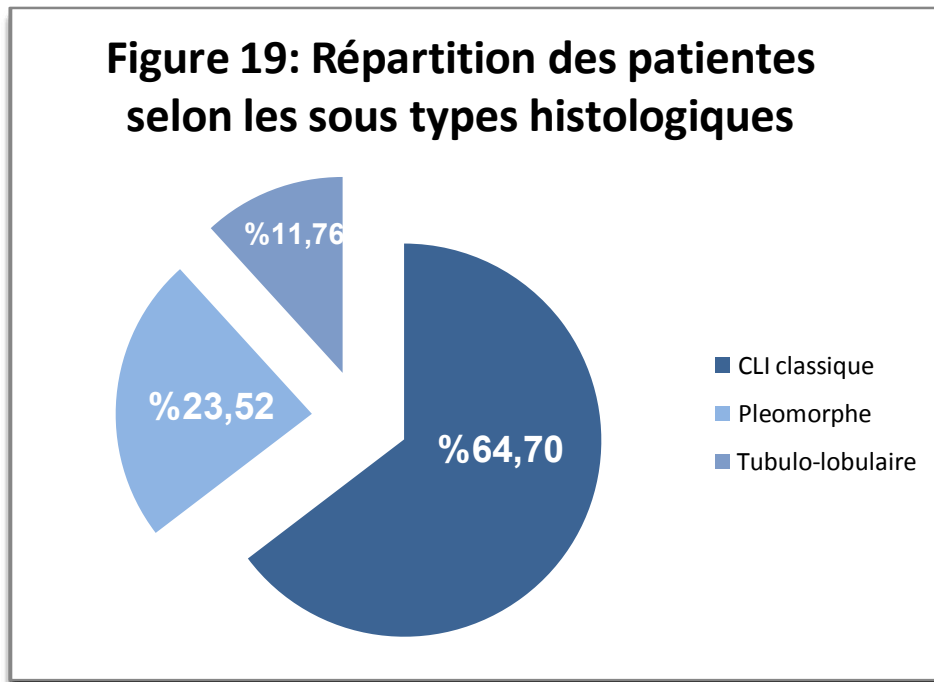
La certitude diagnostique du carcinome lobulaire du sein a été obtenue par l'étude anatomo-pathologique de la tumeur qui a permis de préciser le grade et le sous type histologique. Cette étude a été réalisée après :

- Une biopsie mammaire dans 8 cas (soit 47.05 %).
- Un examen extemporané dans 6 cas (soit 35.29 %).
- Une mastectomie dans 3 cas (soit 17,64 %).

6.2. 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 11,76%.

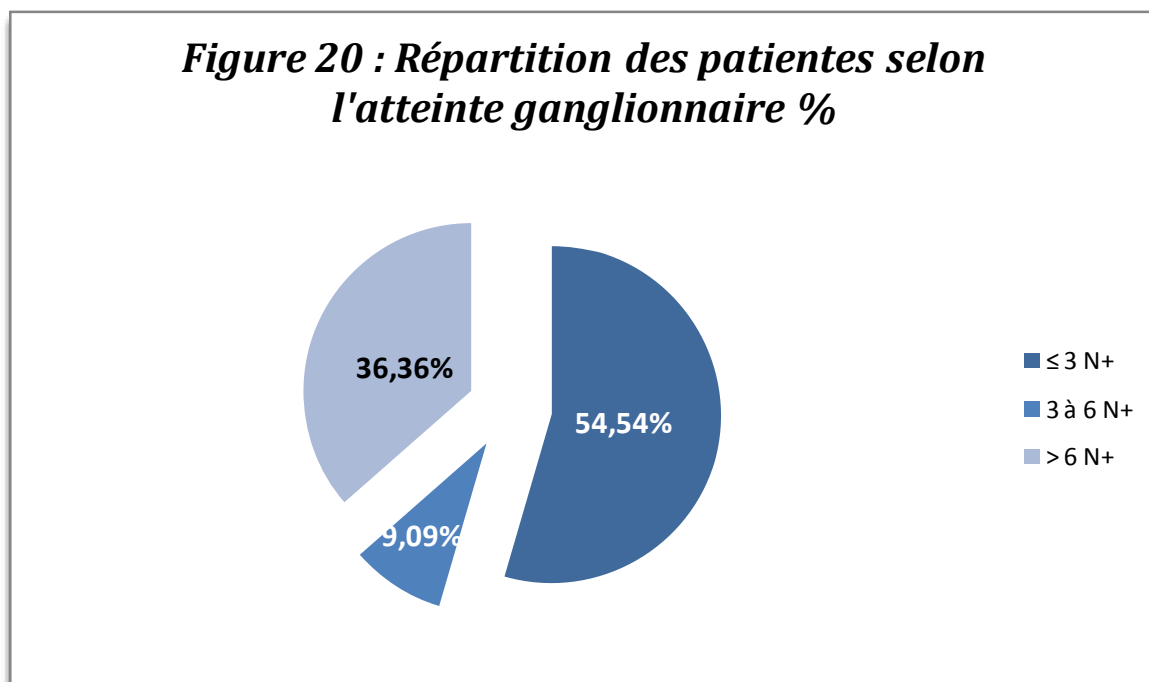
Les variantes histologiques du CLI ont été objectivées chez 6 patientes, le carcinome lobulaire de type pléomorphe a été retrouvé chez 4 patientes soit 23,52%, alors que le type tubulo lobulaire a été retrouvé chez 2 patientes soit 11,76%.



6.3. Envahissement ganglionnaire histologique :

Il a été recherché chez toutes les patientes ayant subi un curage ganglionnaire, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 11 patientes soit 64,70% des patientes opérées.

La répartition des atteintes ganglionnaires est rapportée dans la figure 20



6.4. Rupture capsulaire :

Pour les 11 cas d'envahissement ganglionnaire positif on note 7 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 63,63%.

6.5. Taille tumorale :

Histologiquement, la taille tumorale moyenne était de 46 mm.

6.6.Emboles vasculaires :

Aucun cas d'emboles vasculaires n'a été noté dans notre étude.

6.7.Carcinome lobulaire in situ :

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) étaient associés à la composante infiltrante dans 58,82% des cas. (10 patientes)

6.8.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 14 cas soit 82.35%, suivi du SBR III dans 3 cas soit 17.64%, tandis que le SBR I n'a été retrouvé chez aucune patiente.

Tableau 10: Répartition des patientes selon le grade SBR

	Nombre	Pourcentage
SBR I	0	0%
SBR II	14	82.35%
SBR III	3	17.64%

6.9.Grade de CHEVALIER :

Parmi les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, le grade chevalier a été précisé chez seulement 2 patientes. Elles ont été classées Grade 3. (annexe 1)

6.10. Données immunohistochimiques :

- **Récepteurs hormonaux :**

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et aux progestatifs ont été demandés pour 17 patientes soit 100% des cas.

- 100% des patientes avaient des récepteurs aux œstrogènes et aux progestatifs positifs.
- 17,76% des patientes exprimaient faiblement les récepteurs aux œstrogènes.

- **Récepteurs aux Her2 :**

Demandés pour 16 patientes, ils étaient positifs dans 6 cas soit 37,5%.

3 patientes avaient un score 1, et les 3 autres patientes un score 2.

- **La E-cadhérine :**

L'expression de la E cadhérine a été recherchée chez 6 patientes. Elle était négative chez 5 patientes, positive chez 1 patiente ayant un carcinome mixte lobulaire et canalaire.

7. 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, il fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie.

7.1. Chirurgie :

Dans notre série, 100% des patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical sur le sein et les adénopathies axillaires.

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée chez la totalité des patientes :

- ✓ D'emblée chez 8 patientes (47,05%).
- ✓ Après tumorectomie chez 9 patientes (52,94%).

Toutes les patientes incluses dans notre série ont été adressées, après traitement chirurgical à l'institut national d'oncologie pour complément thérapeutique. Néanmoins, la majorité des patientes ont été perdues de vue. Les numéros de téléphone n'étant pas mentionnés dans les dossiers nous n'avons pu suivre la démarche thérapeutique que chez 6 patientes grâce aux archives de l'INO.

7.2. Radiothérapie :

Une radiothérapie externe a été réalisée chez 5 patientes soit 83,33%, parmi les 6 patientes qu'on a pu suivre à l'INO. Une dose de base de 42 Grays a été délivrée à raison de 2,8 Grays par séance et 5 jours par semaine.

Cette radiothérapie n'a été responsable d'aucune complication jusqu'à présent.

7.3. Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie adjuvante :

Débutée 1 à 2 mois après l'acte opératoire, elle a été adoptée chez 11 patientes, elle comportait 6 cycles à base d'anthracyclines : 5-fluorouracil, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) ou 5-fluorouracil, epirubicine, et cyclophosphamide (FEC).

Le protocole FAC a été le plus utilisé avec un pourcentage de 54,54%.

b. Chimiothérapie néoadjuvante :

Réalisée avant le traitement locorégional, elle a été indiquée surtout dans les formes avancées et inflammatoires. Cette chimiothérapie a été réalisée chez 4 malades soit 23,52%, le protocole FEC était le plus utilisé.

Les principales associations utilisées sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau 11 : Protocoles de chimiothérapie néo adjuvante utilisés dans notre série.

Protocole	Nombre	Pourcentage
FEC	3	75%
FAC	1	25%
TOTAL	4	100%

7.4. Hormonothérapie :

Les 6 patientes qu'on a pu suivre à l'INO, ont bénéficié d'une hormonothérapie. Il s'agissait d'une hormonothérapie par traitement anti-œstrogénique type Tamoxifène (Nolvadex*) à dose de 20mg par jour en une seule prise pendant 5ans.

8. Evolution :

Une seule patiente dans notre série a présenté des métastases osseuses puis elle a été perdue de vue.

Parmi les patientes qu'on a pu suivre à l'Institut national d'oncologie de Rabat, aucune notion de récurrence ou de métastase n'a été notée.

9. SURVIE :

Les 6 patientes qu'on a pu suivre sont toutes vivantes à ce jour.



Troisième partie:
Discussion

I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

1.1. Fréquence :

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 ya 30-40 ans [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% chaque année 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].

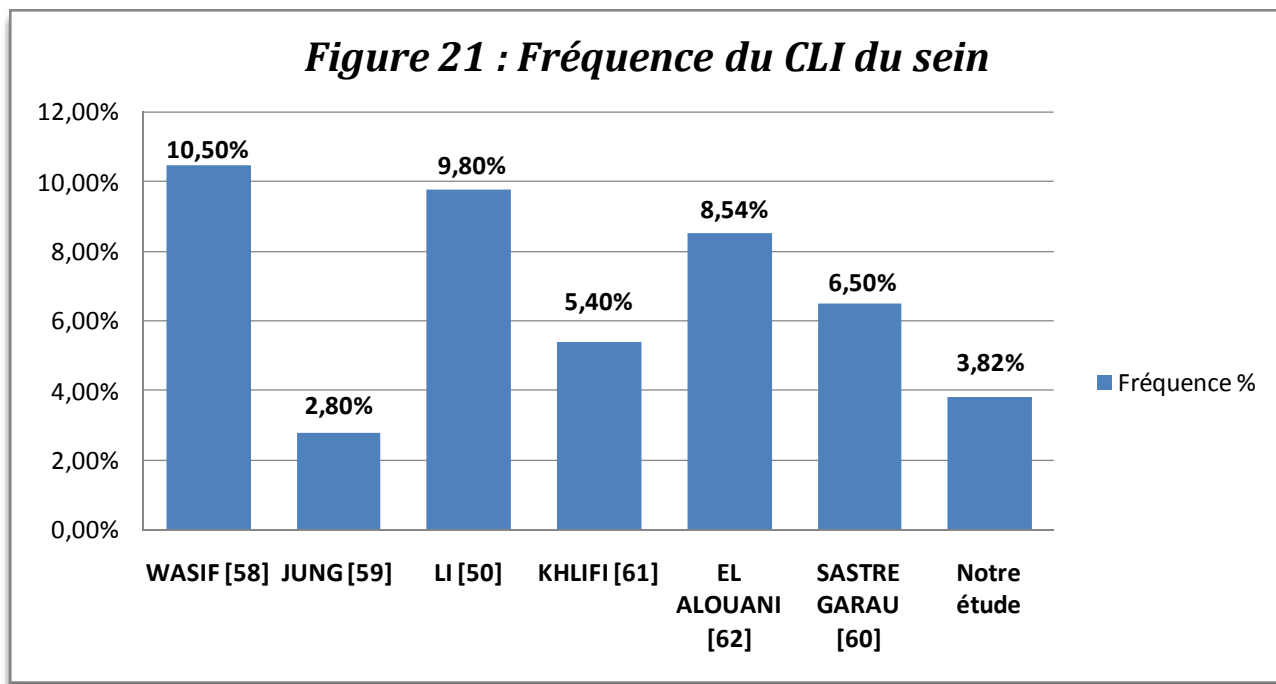
Cette hausse de fréquence a été également mise en évidence par notre étude avec une augmentation de l'incidence du CLI, de 2,63% en 2009 à 7,14% en 2012.

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 Wasif, 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 Maghreb, cette fréquence était de 5,4 %, selon Khlifi en Tunisie [61], alors qu’au Maroc cette fréquence était de 8,54% dans l’étude d’El Alouani. [62]

Dans notre série, la fréquence du CLI était de 3,82 % de tous les cancers du sein. Cette fréquence a nettement augmenté de 2,63% en 2009 à 7,14% en 2012, conformément aux données de la littérature.



1.2. 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]

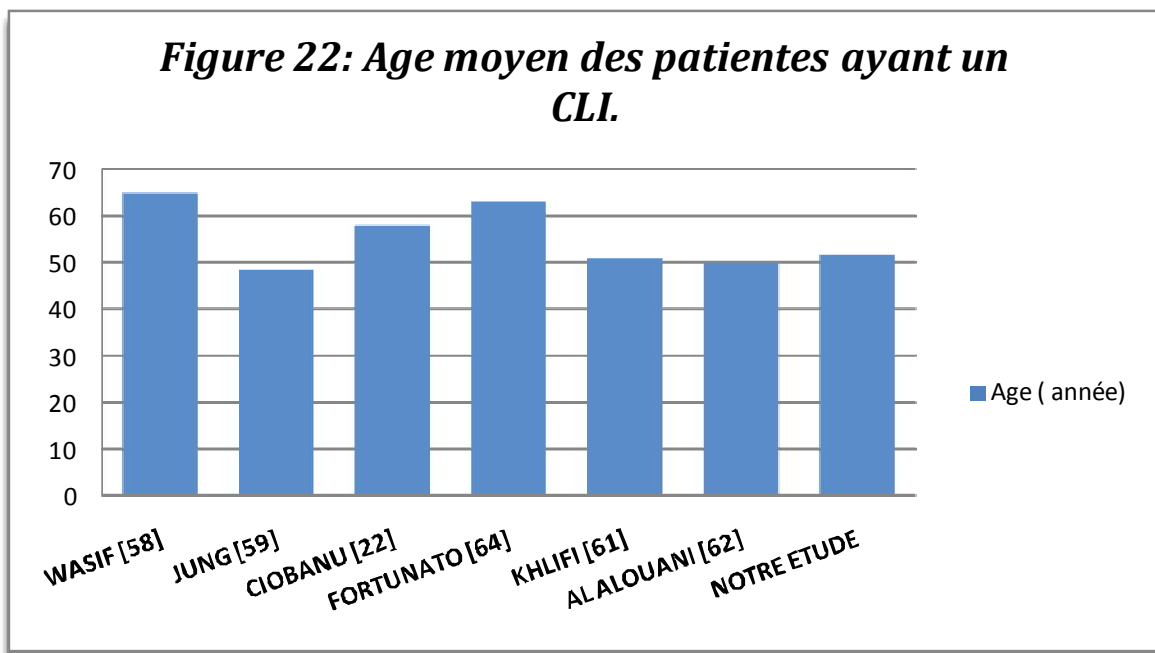
Pour Wasif et al. , la moyenne d'âge était de 64,9 ans (51_78), ceci peut être expliqué soit par un taux faible de prolifération, ou par plus de difficultés à détecter le CLI [58]. Dans la population asiatique et selon l'étude de Jung et al. [59] , les CLI

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 51,7 ans avec des extrêmes allant de 36 à 85 ans et la tranche d'âge 40-50 ans était la plus touchée avec un taux de 64,7%.



1.3. 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]

1.4. Facteurs de risque :

1.4.1. 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 11,7%, alors que le taux de multiparité est de 58,8%.

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, 58,82% des patientes étaient ménopausées. L'âge de la ménopause était compris entre 38 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.

1.4.2. 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, 73,33% des femmes ont allaité leurs enfants, avec une durée moyenne de 20 mois.

1.4.3. 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.

1.4.4. 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.

1.4.5. Antécédents familiaux :

20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale [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 Khelifi, [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, 17,64% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein.

1.4.6. 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 microcalcifications 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.

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

2.1. 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 El Alouani [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 au stade souvent avancé.

2.2. 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 paucisymptomatique 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 microcalcifications 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 94,11%, conformément aux données de la littérature.

2.3. 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 58,82% 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 lobulaires infiltrants 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, contrairement aux données de la littérature, la localisation bilatérale de la tumeur n'a été retrouvée chez aucune patiente.

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 [106].

Dans notre série, la tumeur siège le plus souvent au niveau de la jonction des quadrants supérieurs avec un taux de 41,17 %, suivie du quadrant supéro-externe dans 29,41%, et dans 11,76% des cas la tumeur occupe tout le sein.

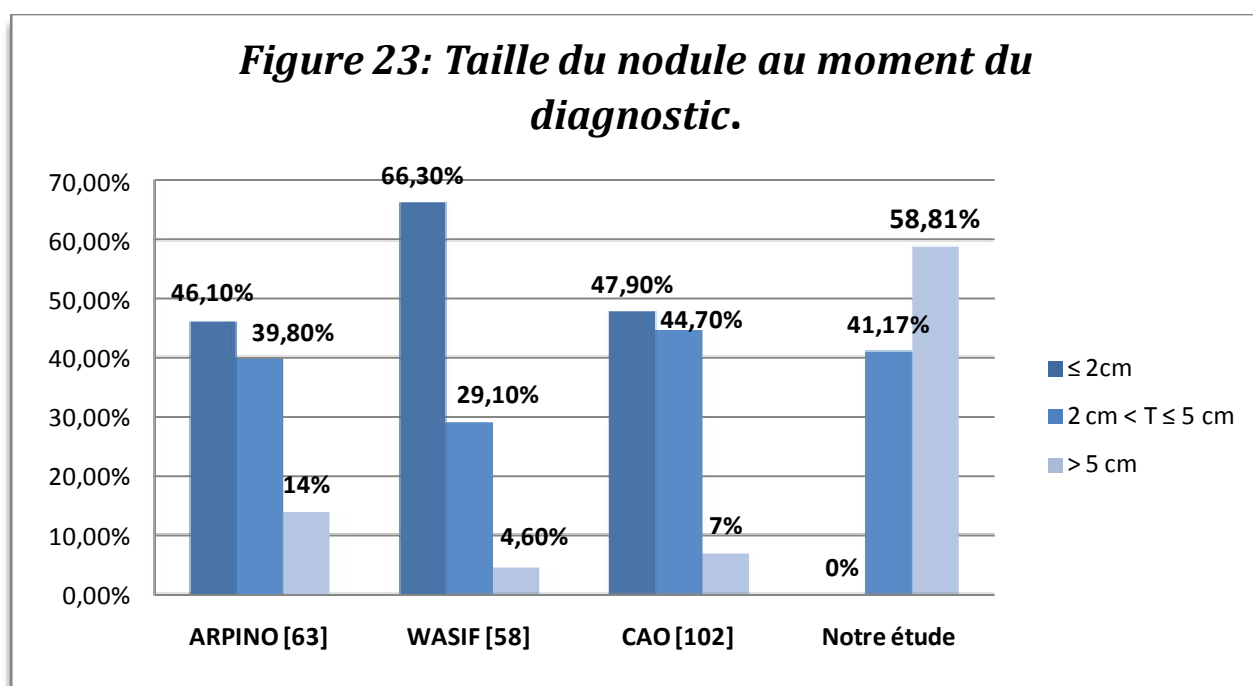
2.4. Taille de la tumeur :

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 5 cm 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 58,81%, et une taille tumorale moyenne de 5,35cm. En plus du mode d'évolution insidieux du carcinome lobulaire infiltrant, cette taille augmentée au moment du diagnostic peut être expliqué par le retard de la première consultation dans notre série.



2.5. Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire axillaire est considérée comme l'un des principaux prédicteurs 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, la palpation des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires homolatérales chez 17,64% des patientes.

2.6. 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 5 ans.

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 47,05 % 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.

III. ÉTUDE PARACLINIQUE :

3.1. 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 complétée 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 12)

Tableau 12 : Taux de faux négatifs à la mammographie.

Études	Nombre de CLI	Taux de faux négatif (%)
Le Gal et al. , 1992 [118]	341	43
Krecke et Givold 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 microcalcifications.[122]

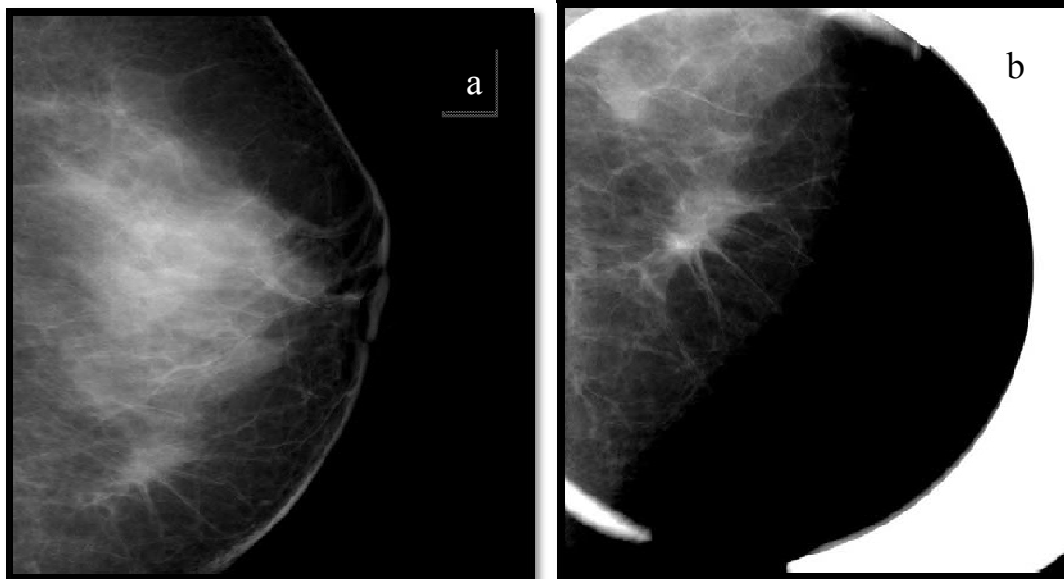
Les aspects mammagraphiques les plus fréquemment rencontrés en cas de carcinome lobulaire infiltrant sont :

- Masse spiculée à centre dense : (figure 24)

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]

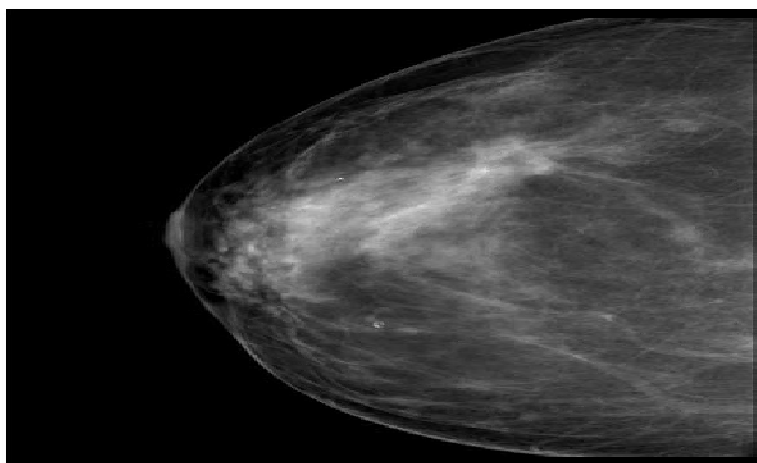
- Masse spiculée à centre non dense (figure 25) :

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 24,25 : Aspects mammographiques du CLI. [118,115]



Masse irrégulière à centre non dense.
 (Incidence de face, localisée et agrandie) .

- Distorsion isolée de l'architecture :

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]

- 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 :

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 bi et multifocales.

- Micro calcifications :

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] Dans notre étude, la mammographie a objectivé des microcalcifications chez 31,25% 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 12,5% des malades, alors qu'un épaissement sous cutané a été objectivé dans 18,75% 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 16 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 13 : Aspects mammographiques du CLI.

	Opacité suspecte (%)	Microcalcifications (%)	Asymétrie focale de densité (%)	Distorsion Isolée (%)	Négatif (%)	Autres Signes (%)
Evans [123]	60	11	9	20	-	-
Uchiyama [129]	38	20	16	16	2	8
Weinstein [127]	30	-	5	10	48	7
Albayrak, Z K [130]	42	13	29	-	29	-
Hilleren [119]	53	-	4	16	16	7
Le Gal [118]	50	-	19	18		12
Notre série	100	31,25	-	-	-	43,75

3.2. 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 échoguidées 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.

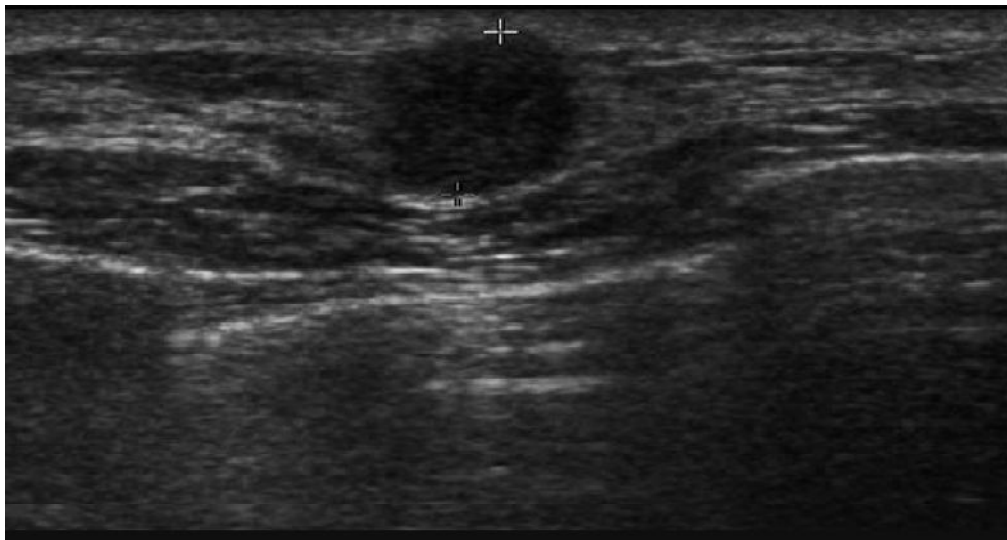
Butler [131] et ses collègues ont examiné 81 lésions invisibles sur la mammographie, ils ont ensuite constaté que 87,7% des lésions étaient facilement décelable à l'échographie. Elle peut toutefois être prise à défaut dans un certain nombre de cas (12 % dans la série de Butler) notamment dans les lésions infiltratives diffuses: l'échotexture apparaît alors hétérogène 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] .

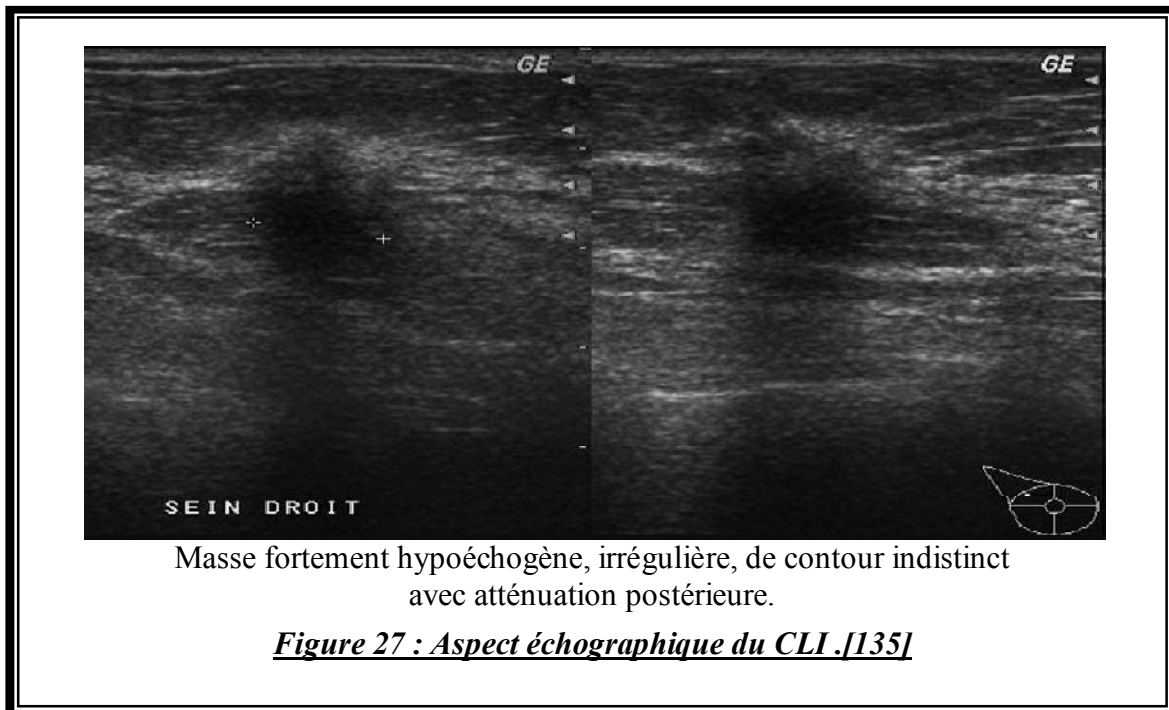
L'échographie joue également un rôle essentiel dans le diagnostic préopératoire des adénopathies axillaires en identifiant les ganglions lymphatiques ayant des caractéristiques morphologiques suspectes. Selon Berg et moon, l'échographie est plus performante que la mammographie dans l'identification de 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 telles que les spiculations et les microlobulations, qui ne sont pas facilement visibles avec l'ancien transducteur [138] .



Masse hypoéchogène à contenu finement hétérogène, à grand axe vertical

Figure 26 : Aspect échographique du CLI. [138]



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 (Figure26) 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 16 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 épaissement du tissu cutané dans 12,5% des cas.

3.3. Cytologie :

Elle est intéressante en cas de tumeur palpable, de nodule mammographique et surtout échographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine de la masse.

Sa fiabilité représente une sensibilité et une spécificité supérieure à 90 % et une valeur prédictive positive de cancer de 99 %. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (5 à 10 % de faux négatif). En cas de négativité des examens cytologiques, les investigations doivent être poursuivies si les examens cliniques ou mammographiques sont en faveur de la malignité.

Sa performance est améliorée lorsqu'elle est pratiquée sous contrôle échographique [140]. Ses atouts majeurs sont, le cout faible de l'examen cytologique, sa très grande rapidité de réponse raccourcissant les délais de prise en charge des patientes et permettant une orientation rapide si nécessaire vers d'autres techniques diagnostiques plus couteuses.

Dans les CLI la cytologie est souvent plus difficile que pour les cancers canaux infiltrants (CCI). Jayaram et al. ont rapporté jusqu'à 25 % de faux négatifs [141]. Les prélèvements sont parfois peu cellulaires [142], les cellules sont isolées ou disposées en petits cordons monocellulaires. Les cellules dans la forme typique sont dépourvues d'atypies cytonucléaires mais présentent souvent une vacuole intracytoplasmique en grelot tout à fait caractéristique qui permet le diagnostic [143]. La cellularité cytologique n'est pas un bon reflet de la cellularité tumorale mais

pourrait être un reflet des sous-types histologiques observés, les formes les plus paucicellulaires étant malheureusement les formes habituelles [144].

Dans notre étude, la cytologie a été pratiquée chez 58,82% des patientes. Le taux de faux négative représentait 50 % , qui est un taux très élevé par rapport aux données de littérature.

3.4. 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 [145,146]. 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. [147]

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 [148].

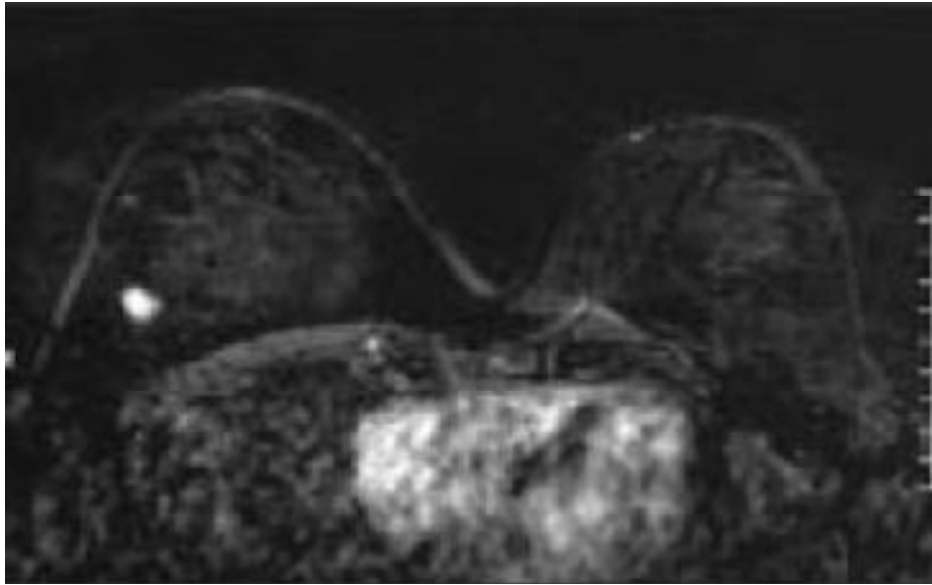


Image bi-sein axiale de soustraction à 3 minutes mettant en évidence un noyau suspect externe droit chez une patiente de 63 ans présentant un carcinome lobulaire infiltrant détecté lors d'une mammographie de dépistage (noyau du quadrant supéro-externe droit sans traduction clinique).

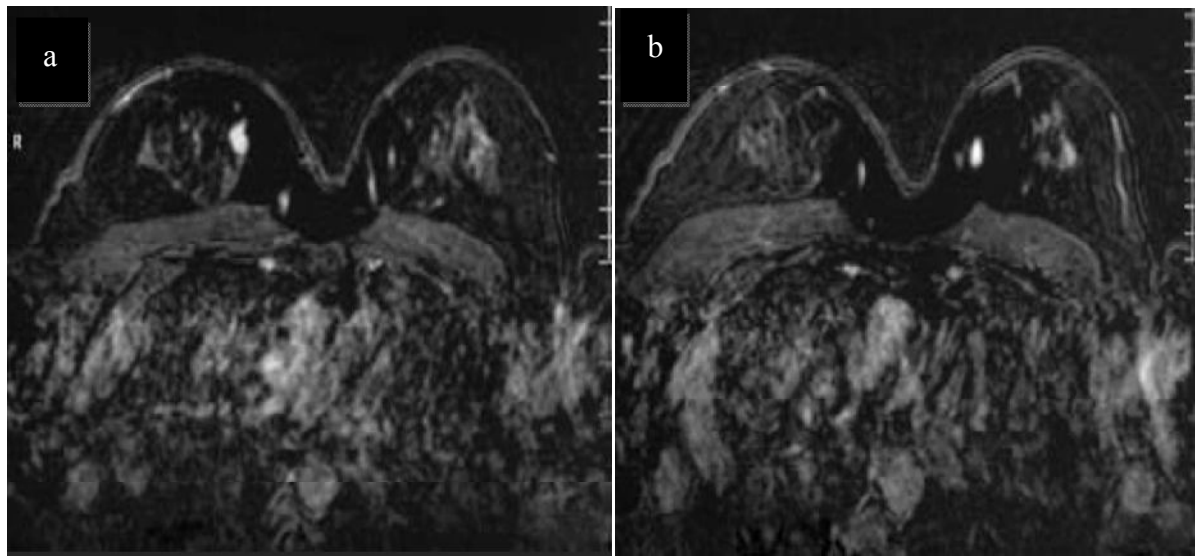
Figure 28: Sémiologie IRM d'un CLI.[148]

Dans un travail rétrospectif incluant 35 carcinomes lobulaires infiltrants, N Fabre Demard et al.[149] ont retrouvé un rehaussement souvent nodulaire ou focal (68,6 % des cas), régional ou en plages (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 [150], alors que dans une série n'incluant que 15 patientes, Leung [151] 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 [147].

L'indication la plus validée de l'IRM en sénologie est le bilan d'extension des cancers du sein [152,153], 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 [149], 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 [154].



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 29: Intérêt de l'IRM dans le bilan d'extension locorégional du CLI.[149]

Toujours dans l'étude de Demard,[149], une modification de l'attitude thérapeutique induite par l'IRM a été retrouvée chez 22 % des patientes alors que dans l'étude Bedrossian [155] 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 [156].

Cependant, le manque de spécificité de l'IRM, largement connue puisque de nombreuses mastopathies bénignes induisent une importante angiogénèse responsable d'un rehaussement en IRM mammaire, rend nécessaire la réalisation de prélèvements histologiques sur des lésions détectées uniquement en IRM [157,158], 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.[149]

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 12mm 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.

3.5. 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 micro calcifications, d'éviter les interventions inutiles et de pouvoir proposer d'emblée la « bonne opération ».[159]

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. [160,161]

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.[162]

Dans notre série, la biopsie mammaire a été réalisée chez 47.05% des patientes.

3.6. 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.

IV. BILAN D'EXTENSION :

4.1. Extension locorégionale :

Elle est jugée sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites. Elle est complétée par l'exploration chirurgicale.

4.2. Extension générale :

La réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permet d'orienter la recherche de métastases :

- **Hépatiques** : Echographie hépatique, bilan biologique avec dosage des gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine .
- **Osseuses** : Scintigraphie osseuse corps entier, radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels.
- **Pulmonaires et pleurales** : radiographie pulmonaire de face et de profil, scanner thoracique si anomalies.
- **Cérébrales** : examen neurologique complet et scanner sur signes d'appel.
- **Cutanées** : examen clinique.
- **Ovaires** : examen clinique et échographie pelvienne.
- **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 [163].

Dans l'étude de Fondriner et al. les formes métastatiques d'emblée ont été retrouvées dans 0,5% des cas [164]. Dans notre série, ce taux est de 0%.

V. TRAITEMENT :

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : La chirurgie, la chimiothérapie, 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 : d'une part contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination infra-clinique à distance, c'est le traitement général.

5.1. 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.

5.1.1. La chirurgie :

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

A. Chirurgie de la tumeur :

• 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 [165], 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, embolies) et qu'il existe des lésions associées de CIS [166].

- 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 [167].

B. Curage ganglionnaire :

- Le curage axillaire : [168]

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 inférieur) et du nerf du grand dentelé.

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

- Le ganglion axillaire sentinelle : [169]

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 périaréolaire d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglion et 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.

C. La reconstruction mammaire : [170]

Elle être réalisée selon 2 modalités : RMI ou RMS. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (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 cutanéograsseux 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).

5.1.2. La chimiothérapie:

A. La chimiothérapie adjuvante : [171]

La maladie micrométastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle du cancer du sein, comme le prouvent les techniques récentes de détection de cellules tumorales circulantes [172]. L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micrométastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

• Différents protocoles thérapeutiques :

➤ CMF :

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechutes. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF) [173,174,175].

➤ 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. [176 ,177]

➤ 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.[178,179]

• 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 [180].

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 [181].

B. La chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoires ou localement avancés pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant.[182]

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 concomitante) reste encore à déterminer. [183 ,184]

5.1.3. 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 [185 ,186]. 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 [187 ,188].

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 control local similaire, sans augmentation de la toxicité, comparativement aux schémas conventionnels [189].

5.1.4. Hormonothérapie : [190]

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux œstrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux œstrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP). La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur.

L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée, soit sur la privation en œstrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des RE.

La privation en estradiol des cellules tumorales peut être réalisée :

- Par suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, chez la femme jeune; [191]
- Par inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme ménopausée.[193]

Le blocage des RE est réalisé par les anti-œstrogènes (TAM, fulvestrant).[192,194]

5.1.5. Thérapie ciblée :

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogénèse 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. [195]

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 [196]. 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 [197]. 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. [198]

5.1. Particularités thérapeutiques du CLI :

5.2.1. 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. [60,199]

Hussein et al. [199] ont proposé un traitement radical d'emblée pour ce type histologique, au vu du taux de récurrences locales très élevé après chirurgie conservatrice. Néanmoins la plupart des études récentes ne retrouvent pas de différence significative du taux de récurrences locales entre un traitement conservateur et une mastectomie (tableau). [200,201]

Ces auteurs concluent à la faisabilité et la pertinence d'un traitement conservateur dans les CLI. Les deux études [199 ,202] qui rapportent un taux anormalement élevé du taux de récurrence 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 14 : Taux de récurrence locale après mastectomie et chirurgie conservatrice chez les patientes atteintes de CLI.

Auteurs	Nombre de patientes atteintes de CLI	Taux de récurrence locale à 5ans après mastectomie (%)	Taux de récurrence locale à 5ans après chirurgie conservatrice (%)
SINGLETARY [201]	21596	1,3	1,7
HUSSIEN[199]	129	5	42,8
CHUNG [200]	316	4,3	2,8
WARNEKE[203]	111	3	3
HOLLAND[204]	226	12	8
DU TOIT[202]	171	27,6	42

En 2013, dans l'étude de Biglia et al. [205] 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. [206]. Pour satisfaire les règles carcinologiques, Salvadori *et al.* [207] 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. [208]

Dans notre étude, la chirurgie radicale type Patey a été pratiquée chez la totalité des patientes, dans 52,94% des cas après tumorectomie, et d'emblée dans 47,05% des cas.

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.

5.2.2. 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. [209]

La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale [210] :

- 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 [211,201]. Dans l'étude de Diepenmaat et al. [210] 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.[210]

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, 83,33 % des patientes ont bénéficié d'une radiothérapie, parmi les 6 patientes qu'on a pu suivre à l'INO.

5.2.3. Chimiothérapie :

A. chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante 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.[184]

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont de mauvais répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante [212,213,214]. Selon une étude menée par M.-C. Mathieu et al. [213] une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie néoadjuvante a été obtenue dans 58% des cas de CCI contre seulement 26% dans le CLI. 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 néoadjuvante.

Selon Jamie Wagner [215], les patientes atteintes de CLI localement avancé qui subissent une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante 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 néoadjuvante pourrait être liée à leur profil biologique particulier [216,217]. 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 [218,219,60] ce qui pourrait expliquer cette chimiorésistance selon Mathieu et al.[213]

Toujours dans l'étude de M.-C. Mathieu et al. [213], 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 [220,221].

Dans notre série, la chimiothérapie néoadjuvante était prescrite chez 23,52% 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), ce qui traduit une mauvaise réponse à la chimiothérapie conformément aux données de la littérature.

B. Chimiothérapie adjuvante :

Certains auteurs [184,222], 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 [223].

Quant à notre série, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 11 patientes. Le protocole FAC était le plus utilisé avec un taux de 54,54%.

5.2.4. 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. [224]

Dans la littérature, plus de 90% des CLI possèdent des récepteurs hormonaux positifs, alors que seulement 5-14% des CLI sont cliniquement HER2-positif [63,225,226,227]. 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 [224].

En dépit de la discordance qui existe entre les biomarqueurs du CLI et sa réponse à l'hormonothérapie, observée depuis plus de 25ans [228], très peu d'auteurs ont étudié l'efficacité de l'hormonothérapie dans le CLI, parmi eux Pestalozzi et al. [110] 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. [227] ont retrouvé des résultats similaires à ceux présentés par Pestalozzi et al. [110]. Les patientes atteintes de CLI ont présenté moins de récurrences 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 10 ans.

En se basant sur les données de ces études, [110,227] 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. [224]

Dans notre série, toutes les patientes qu'on a pu suivre à l'INO ont bénéficié d'une hormonothérapie à base de tamoxifène.

5.2.5. Thérapie ciblée :

Actuellement, le CLI constitue un challenge thérapeutique, vu la réponse des CLI, plus faible que prévu, à l'hormonothérapie [224] et la chimiothérapie néoadjuvante [213]. 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 quelques études sur la thérapie ciblée dans le CLI se sont intéressées au FGFR1 notamment l'étude de REIS-FILHO, JS et al. qui ont 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. [229]

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES :

6.1. Facteurs cliniques :

6.1.1. 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 oestrogéniques volontiers négatifs [230].

6.1.2. 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 canaux, avec un plus haut pourcentage des lésions T3 au moment du diagnostic, il est ainsi probable que leur latence soit plus longue [231].

Quant à leur détection, environ 18 % des tumeurs lobulaires invasives et 13 % des canaux 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 a tendance à passer du I au II essentiellement à cause de sa taille (T2 ou supérieur) [232].

MORENO-ELOLA et al. [233] ont observé un faible pourcentage de métastases lymphatiques axillaires dans les carcinomes lobulaires (32 %) par rapport aux carcinomes canaux (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, 234]

En conclusion, l'influence de l'état ganglionnaire axillaire semble plus importante que la taille de la tumeur [114, 235], qui apparaît secondaire pour l'évaluation pronostique du carcinome lobulaire invasif du sein.

6.2. Facteurs histologiques :

6.2.1. 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. [236] 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, 237].

L'étude de Du Toit et al.[238] , 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. [225] 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 péritumorale, une diminution du taux d'expression des récepteurs hormonaux, et un taux plus élevé de la surexpression du gène HER2. [236, 239, 240].

Dans l'étude de Buchanan CL et al. [241], 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 [241]. 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 [241].

Dans une étude récente, intéressant le profil moléculaire du CLI pléomorphe, Monhollen L et al. [242] 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 communes 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. [243] , 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, 242].

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.

Dans notre série, la variante classique du CLI a été retrouvée chez 64,70% des patientes. Alors que le type pléomorphe a été noté dans 23,52% des cas, et le tubulo-lobulaire dans 11,76% des cas.

6.2.2. 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 [244].

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 poumon.[245]

La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants sont classés comme grade 2, en raison du pléomorphisme nucléaire modéré et du faible taux mitotique.[240,241]

Les formes classiques du carcinome lobulaire peuvent être classés comme grade 1, alors que les carcinomes lobulaires pléomorphes peuvent être classés comme grade 3 si les figures mitotiques sont suffisamment présentes [246].

Les résultats de notre étude sont concordantes avec les données de la littérature, le taux du haut grade SBR II est noté dans 82.35% , suivi du SBR III dans 17.64 % ,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.[245]

<u>Tableau 15 : Nottingham prognostic index (NPI). [239]</u>
<p>Le grade tumoral ou tumeur grade (G) auquel est attribué un score 1—3 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bien différencié 2. Modérément différencié 3. Peu différencié
<p>L'envahissement ganglionnaire ou « lymph node involvement » (L) auquel est attribué un score 1—3 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Absence d'envahissement ganglionnaire 2 1—3 ganglions métastatiques 3 > 3 ganglions métastatiques
<p>Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule $NPI = G + L + (S \times 0.2)$</p>
<p>Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes</p> <p>NPI score Pronostic Survie à 5 ans (%)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. [247], 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.

6.2.3. Envahissement ganglionnaire histologique :

Le staging des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes [248]. 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 [245].

MacGrogan et al. [249] 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 était plus fréquente avec un taux de 64,7% des cas.

6.2.4. Emboles vasculaires :

La présence d'emboles 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 [61,63,223] , qui peut constituer un facteur de bon pronostic pour ce type histologique .

Aucun cas d'embolies vasculaires n'a été noté dans notre étude, ce qui est concordant aux données de la littérature.

6.2.5. 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 [245].

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. [250]

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, 251]

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

Tableau 16 : 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.[213]	38	91%	71%
Arprino et al.[63]	4140	92,7%	64,4%
Coradini et al.[252]	67	96%	76%
Mersin et al.[111]	65	43,3%	–
Notre série	17	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 surexprimant HER-2 [253].

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®)[254]. 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. [255 , 256].

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 [223], 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 37,5% des patientes, qui présentaient le plus souvent une forme variante du CLI, rejoignant les données de la littérature.

C. La E cadhérine [257, 258, 259] :

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 , alors qu'elle est négative dans les carcinomes lobulaires infiltrants. Par conséquent, l'absence de la 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 [260].

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 [261].

Pour les carcinomes lobulaires infiltrants, l'index de prolifération est généralement faible, lié ainsi à une meilleure survie.[262]

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.[245]

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. [245 ,263]

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.

VII.PRONOSTIC :

7.1. Survie :

L'évolution des CLI traités de façon optimale est le plus souvent favorable.[264]

MORENO-ELOLA et al. [233] 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 1an , 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 était de 65 %.

MORENO-ELOLA et al. [233] 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, 195, 203, 267]. (Tableau 17)

Dans notre série, nous n'avons pu suivre que 6 patientes, qui sont toutes vivantes jusqu'à présent.

Tableau 17 : Survie globale du carcinome lobulaire invasif.

Études	Survie à 1an	Survie à 5ans	Survie à 8ans	Survie à 10ans	Survie à 17ans
Sariego J et al.[267]	94,6%	75%	–	64,3%	–
Elston CW et al.[268]	89%	80,5%	67%	–	–
Sastre-Garau J et al.[60]	93%	87%	–	67%	–
Yeatman TJ. et al. [128]	95%	77%	–	–	–
Moreno-Elola et al.[233]	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 [269]. Silverstein et Toikkanen [105,270] 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 18 : Différence en survie globale et survie sans récurrence entre CLI et CCI.

Études	Année	Nombre total	Nombre de CLI	Durée suivi (mois)	Différence en survie globale	Différence En survie sans récurrence
Dian [271]	2009	2058	411	57	CLI meilleur	aucune
Pestalozzi [110]	2008	9374	767	156		
Rakha [227]	2008	3316	415	76		
Arprino [63]	2004	49309	4140	87	Aucune	Aucune
Sastre [60]	1996	11036	726	82	Aucune	Aucune
Mhuircheartaigh [272]	2008	633	211	78	Aucune	Aucune
Bollet [273]	2008	750	78	117	Aucune	Aucune
Cristofanilli [274]	2006	1034	122	70	CLI meilleur	CLI meilleur
Vo [275]	2006	1210	84	129	Aucune	Aucune
Tubiana [276]	2006	860	118	65	CLI meilleur	CLI meilleur
Santiago [277]	2005	1148	100	105	Aucune	Aucune
Korhonen [278]	2004	590	295	61	Aucune	Aucune
Ugnat [279]	2004	2192	233	45	Aucune	Aucune
Mersin [280]	2003	510	65	44	Aucune	Aucune
Sinha [281]	2000	318	106	73	CLI meilleur	Aucune
Peiro [282]	2000	1241	93	133	–	Aucune

7.2. Récidive :

La récidive 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. [283, 284]

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 controlatérale était significativement augmenté chez les patientes avec CLI dans la série d'Arpino [63].

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

Tableau 19 : Taux de récurrence locorégionale et à distance : CLI vs CCI

Type histologique	Pestalozzi [110]		Rakha, Nottingham [227]		Arpino,USA [63]		Sastre, Paris [60]	
	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 controlatérale (%)	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

7.3. 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. [285]

Fondriner et al. [286] ont comparé l'évolution métastatique des carcinomes canaux et lobulaires 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. [286]

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 [287].

Le diagnostic de métastases au niveau de l'estomac est également difficile et le diagnostic de limite gastrique peut être porté à tort [288]. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti- GCDFP 15 peut aider au diagnostic. Il faut savoir qu'il existe des récepteurs des œstrogènes au niveau des cancers gastriques [289]. 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 [290].

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 seule patiente a présenté des métastases osseuses puis elle a été perdue de vue.

Parmi les patientes qu'on a pu suivre à l'INO, aucune patiente n'a présenté de métastases à distance.

Tableau 20: Localisations métastatiques des CLI

Études	Os (%)	Poumon (%)	Foie (%)	Système nerveux central (%)
Pestalozzi [110]	15,6	1,6	4,4	1,1
Rakha [227]	44	8	11	3
Arpino [63]	34,6	9	7,3	1,7
Sastre [60]	50	11,5	23	12

VIII. 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.

8.1. Surveillance locorégionale : [291]

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.

8.2. Surveillance générale : [291]

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.

[292]



*Conclusion et
perspectives :*

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 , multicentrité 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 histopronostic 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 histopronostic 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 ère 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.



Résumé

Titre : Carcinomes lobulaires infiltrants du sein: étude clinicopathologique et thérapeutique à propos de 17 cas avec revue de la littérature.

Auteur : Ouchraa jihane

Mots clés : cancer du sein, carcinome lobulaire infiltrant, anatomie pathologique, Traitement

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.

Dix-sept carcinomes lobulaires infiltrants du sein colligés entre 2009 et 2012 au service de gynécologie et obstétrique M1 à la Maternité Souissi Rabat, ont été étudiés rétrospectivement.

L'incidence du carcinome lobulaire infiltrant dans notre étude était de 3,82% 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 51,7 ans. Il s'agissait dans la majorité des cas de la forme histologique classique (64,70 %), d'un bas grade Scarf-Bloom et Richardson (SBR II) (82,35 %) et la totalité des patientes exprimaient les récepteurs hormonaux. Une mastectomie a été réalisée d'emblée chez 47,05% des patientes tandis que dans 52,94 % des cas elle succédait à un traitement conservateur. Une chimiothérapie néoadjuvante a été délivrée dans 4 cas (23,52%), et une chimiothérapie adjuvante dans 11 cas. Les autres traitements adjuvants étaient la radiothérapie dans 5 cas et l'hormonothérapie dans 6 cas, parmi les patientes qu'on a pu suivre à l'institut national d'oncologie de Rabat. L'évolution a été marquée par un seul cas de métastases osseuses, les autres patientes qu'on a pu suivre sont toujours vivantes.

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

Abstract

Title: Invasive lobular carcinoma of the breast : clinicopathological and therapeutic study of 17 cases and a review of the literature

Author: Ouchraa jihane

Keywords: breast cancer, invasive lobular carcinoma, anatomical pathology, treatment.

Invasive lobular carcinoma (ILC) is the second most common type of invasive breast cancer, having distinct prognostical and biological implications. As an objective of the present work, we analyzed the incidence, the diagnostic, the clinicopathological characteristics, the different treatments, and the prognostic of this invasive breast cancer variant.

Our study is based on collecting data from seventeen cases of ILC patients admitted at the department of gynecology and obstetrics M1 of the Maternity Souissi of RABAT from 2009 to 2012. Epidemiological, clinical, pathological and therapeutic characteristics of invasive lobular carcinoma were reviewed.

In our study, the incidence of invasive lobular carcinoma was 3,82%. The mean age of all patients was 51,7 years. The nodule was a constant revealing sign in 94%, with an average size of 53,5 mm.

Histopathologically, the classic variant of invasive lobular carcinoma represented 64,70%, and the stâge SBR II was founded in 82,35 % of the cases. 11 patients presented a histological nodal involvement and the hormonal receptors were positive in 17 Cases.

All patients (100%) were treated with radical surgery. 11 patients received adjuvant Chemotherapy. The hormonotherapy was used for 6 patients, and the radiotherapie was practiced for 5 patients, among patients followed to the National Institute of Oncology in Rabat.

ILC is a rare histological type of breast cancer with distinct clinicopathological characteristics. In general, prognosis and treatment of invasive lobular carcinomas do not consistently differ from invasive ductal carcinomas.

المخلص

العنوان: سرطان الثدي الفصيبي الغازي : دراسة سريرية و علاجية بصدد 17 حالة مع مراجعة الأدبيات.

من طرف: أوشرع جيهان

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي السرطان الفصيبي الغازي التشريح الباثولوجي العلاج

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

يتجلى عملنا هذا في دراسة 17 حالة من السرطان الفصيبي الغازي للثدي التي تم استشفائها بمصلحة أمراض النساء والتوليد MI بمستشفى الولادة السويسي بالرباط، خلال الأربع سنوات الممتدة ما بين 2009 و2012. تم جمع البيانات الديمغرافية، ظروف وطرق التشخيص، خصائص الورم وتقييم مدى حياة المرضى.

تردد سرطان الثدي الفصيبي الغازي بلغ % 3,82 من مجموع حالات سرطان الثدي. الشريحة العمرية الأكثر تعرضا للمرض هي الفئة من 40 إلى 50 سنة، مع متوسط السن 51,7 سنة. متوسط حجم العقيدة كان 53,5 ملم، و لوحضت العقيدات الإبطية عند 3 مريضات.

من الناحية التشريحية المرضية فقد كان الشكل النسيجي الكلاسيكي لسرطان الفصيبي هو النوع الأكثر ترددا. الغزو العقيدي النسيجي وجد عند 11 حالة، بينما وجدت المستقبلات الهرمونية عند 17 مريضة.

من الناحية العلاجية استفادت % 100 من مريضاتنا من عمليات استئصال جذرية للثدي. المعالجة الكيميائية خصت 11 مريضة بينما استفادت 5 مريضات من العلاج بالأشعة و 6 مريضات من علاجات هرمونية، من بين المريضات التي تم تتبعهن بمستشفى سيدي محمد مولاي عبد الله للأكلوجيا بالرباط.

السرطان الفصيبي 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.



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 macrocalcifications (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 liquidienne 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 :

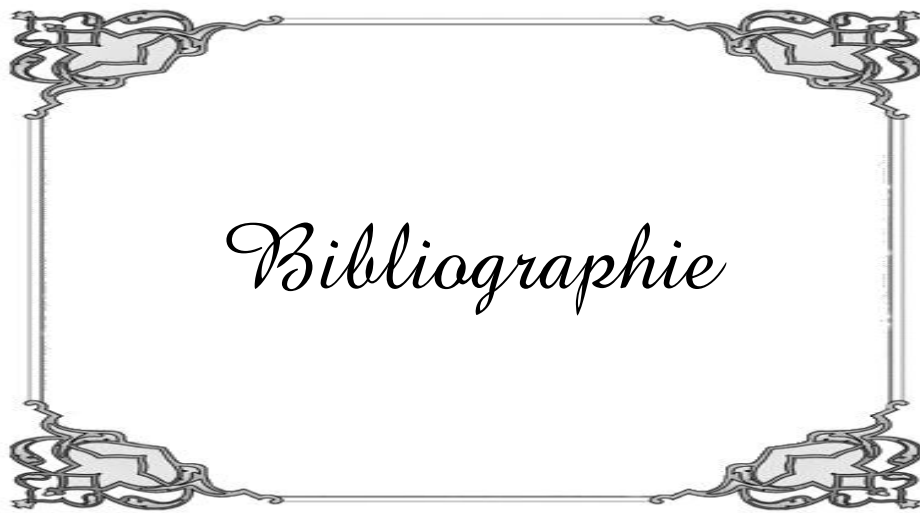
- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses.
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
- Opacité(s) 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 :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées.
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique.
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou 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 préthérapeutique de lésions malignes biopsiées.



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.
- [07] Clough, K. B., D. Heitz, and R. J. Salmon. "Chirurgie loco-régionale des cancers du sein. *Encycl Méd Chir.*" (2003): 41-970.
- [08] Kamina, Pierre. *Anatomie opératoire: gynécologie & obstétrique*. Maloine, 2000.
- [09] 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 la pathologie mammaire*. Masson, 1996.

- [13] Wheater Pr, Burkit HG, Daniels VG. histologie fonctionnelle. Manuel et Atlas 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. Churchill Livingstone, 1992.
- [16] Encha-razavi, Férechté et Escudier, Estelle. Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein: Organogenèse et tératogenèse. Elsevier Masson, 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. De Boeck, 2004.
- [19] Dabakuyo TS, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'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 the breast and femal genital organs. 2003
- [21] Trojani M, Mac Grogan G. Anatomie pathologique du sein. Encyclopédie médicale et chirurgicale 1998 [810-B-10] .

- [22] Ciobanu, M., et al. "Breast invasive lobular carcinoma: a retrospective clinicopathologic study of 25 cases." *Romanian journal of morphology and embryology= 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 tumor with 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 and tubulo-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 tumor with a hybrid morphology and immunoprofile. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28(12):1587-1593.
- [26] Philippidou, Marianna et Pinder, Sarah E. Invasive Lobular Carcinoma of the 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. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer* 1976 ; 37(2):828-840.
- [31] Tavassoli, Fattaneh A., and Peter Devilee. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Vol. 4. World Health Organization, 2003.
- [32] Weidner N, Semple JP. Pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma of 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 E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Modern pathology*, 2003, vol. 16, no 7, p. 674-678.
- [36] Yeh, I-Tien, and Carolyn Mies. Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Archives of pathology & laboratory medicine* 132.3 (2008): 349-358.
- [37] Elston CW et al. 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. *Histopathology* 1991; 19 : 403-410.
- [38] S.J. Schnitt and L.C. Collins, *Biopsy Interpretation of the Breast*, Biopsy Interpretation 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] Attiqa 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 lavy, 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 lobular vs. 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 lobular carcinoma as a prototype luminal A breast cancer: A retrospective cohort study. *BMC cancer*, 2010, vol. 10, no 1, p. 664.
- [60] Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996;77:113–20)
- [61] Khlifi, A., Ziadi, S., Trimeche, M., et al. Étude clinicopathologique des carcinomes lobulaires du sein dans le Centre tunisien: à propos de 74 cas. *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. Caractéristiques clinicopathologiques, thérapeutiques et évolutives du cancer lobulaire du sein dans 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 lobular carcinoma 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 breast cancer: same survival and local control compared with ductal cancer, but should both be treated the same way? analysis of an institutional database over 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 to primary 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 genevoise sur 24 ans. *Médecine et hygiène*, 1993, 5 1ème 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.GohfiB. et al.: Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209womaen 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 form 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 :mammographics findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients.*AJR* 1993;161:957-60.
- [115] Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobularcarcinoma : 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 infiltratinglobular carcinoma of the breast.The role of preoperative mammograms in guidingtreatment. *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] Hilleren 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 Kırkalı, 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 lobular carcinoma. *AJR* 1999;172:325-30.
- [132] Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 1995; 195:231–234.
- [133] Skaane P, Skjorten F. Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. *Acta Radiol* 1999;40:369–75.
- [134] Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 2004; 42(5):845-51, vi.
- [135] Mesurolle B, Mignon F, Ariche-Cohen et al. Invasive infra centimetric breast lobular carcinoma: ultrasonographic features. *J Radiol* 2003;84:147-151
- [136] Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology* 2006; 241(2):355-65.

- [137] Moon WK , Noh DY , Im JG . Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers (Bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients) . *Radiology* . 2002;224:569–576
- [138] Muttarak, Malai, Sangchan, Sarawadee, Kongmebhol, Pailin, et al. Mammographic and ultrasonographic features of invasive lobular carcinoma: a review of 16 patients. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 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] Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer *JAMA* 2005; 293(10):1245–56
- [141] Jayaram G, Path MRC, Swain M, Chew MT, Yip CH. Cytologic appearances in invasive lobular carcinoma of the breast. A study of 21 cases. *Acta Cytol* 2000;44:169–74.
- [142] Sadler GP, McGee S, Dallimore NS. Role of fine-needle cytology and needle-core biopsy in the diagnosis of lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1994;81:1315–7.
- [143] de Roquancourt A, Espié M. La cytologie en pathologie mammaire. In: *Le Sein*. Paris: ESKA; 1995. p. 71–4.
- [144] Hwang S, Ioffe O, Lee I, Waisman J, Cangiarella J, Simsir A. Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses. *Diagn Cytopathol* 2004;31(2):87–93.

- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] Qayyum A, Birdwell R, Daniel BL et al. MR imaging of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR* 2002;178:1227-32.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] 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*, p162, p. 48.
- [152] 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.

- [153] Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002;8:145-8.
- [154] Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:901-10
- [155] Bedrosian I, Mick R, Orel SG et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003;98: 468-73.
- [156] Caramella T, Chapelier C, Etorre F, et al. Value of MRI in the surgical planning of invasive lobular carcinoma: a prospective and retrospective study of 57 cases: comparison with physical examination, conventional imaging and histology. *Clin Imaging* 2007; 31: 155-61
- [157] Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR, et al. Magnetic resonance imaging-guided biops of mammographically and clinically occult breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2002;9:457-61.
- [158] Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, et al. Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1211-20.
- [159] Seror, J. Y., Antoine, M., Scetbon, F., et al. Apport des macrobiopsies stéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge des microcalcifications mammaires: première série prospective de 115 cas. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 2000, vol. 28, no 11, p. 806-819.

- [160] Mayras, C. et Doutriaux-dumoulin, I. Biopsie mammaire assistée par aspiration: L'expérience des CRLCC paul papin (Angers) et René Gauducheau (Nantes). *Le Sein*, 2001, vol. 11, no 1-2, p. 133-143.
- [161] 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.
- [162] 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 a minima. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 2000, vol. 28, no 12, p. 888-895.
- [163] 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
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] 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.

- [167] J. Saglier. Le cancer du sein non métastatique. Mise au point. J Chir 2005,142, N°6 •
- [168] Nos C., Fitoussi A., Bourgeois D., Clough KB. La chirurgie du creux axillaire en 1998. Cancer/Radiothérapie, 1998, 2 (5) : 475-481.
- [169] 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.
- [170] Jean-Claude Horiota, Conny Vrieling, Pierre-Alain Brioschi. Chirurgie de reconstruction et radiothérapie du cancer du sein. Imagerie de la Femme (2010) 20, 18—26.
- [171] J.-S. Frénela, M. Campone. Chimiothérapie des cancers du sein nonmétastatiques : état des lieux en 2010. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S, F79-F84.
- [172] Alix-Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K. Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. Clin Cancer Res 2008;14:5013-21.
- [173] Fisher B, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: resultsof a decade of cooperative investigation. Ann Surg 1968; 168:337-56.
- [174] Bonadonna G, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405-10.
- [175] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352:930.

- [176] Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifennonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483—96.
- [177] Fisher B, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary nodenegative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931-42.
- [178] Bria E, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106:2337.
- [179] 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.
- [180] 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.
- [181] 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.

- [182] 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.
- [183] Gianni L, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(24 Pt 1):8715—21.
- [184] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188—94.
- [185] B. Cutuli .Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies? *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 493–502.
- [186] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: metat-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:771–84.
- [187] Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E, Mauriac L, Garbay JR, Giard S, et al. Standards, options et recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer- Radiother* 2002; 6:238–58.
- [188] Recht A, Solin LJ. Breast conserving surgery and radiotherapy in earlystage breast cancer: the importance of local control. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:3–9.

- [189] Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–20.
- [190] T. Delozier. Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39S, F71—F78.
- [191] Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. *Surg Oncol* 2003; 12:241—50.
- [192] Bundred N. Preclinical and clinical experience with fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2005; 23:173—81.
- [193] Jannuzzo MG, Di SE, Spinelli R, Pirotta N, Buchan P, Bello A. Estrogen suppression in premenopausal women following 8 weeks of treatment with exemestane and triptorelin versus triptorelin alone. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:491—9.
- [194] Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormonereleasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343—53.
- [195] 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.
- [196] Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673—84.

- [197] Costa RB et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2010.
- [198] Dieras, Véronique, Vincent-Salomon, Anne, Degeorges, Armelle, et al. Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein: mécanismes de résistance. *Bulletin du cancer*, 2007, vol. 94, no 3, p. 259-266.
- [199] 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.
- [200] M.A. Chung, B. Cole, H.J. Wanebo, K.I. Bland and H.R. Chang, Optimal surgical treatment of invasive lobular carcinoma of the breast, *Ann Surg Oncol* 4 (1997), 545–550.
- [201] S.E. Singletary, L. Patel-Parekh and K.I. Bland, Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, *Ann Surg* 242 (2005), 281–289.
- [202] Du Toit RS, Cocker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RL, Robertson JFR & Blamey RW 1991 An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *European Journal of Surgical Oncology* 17 251–257.
- [203] 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.

- [204] Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD & Bundred NJ 1995 Lobular carcinoma of the breast managed by breastconserving therapy. *British Journal of Surgery* 82 1364–1366.
- [205] 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.
- [206] 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.
- [207] Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, et al (1997) Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg* 84:106–9
- [208] Classe JM, Loussouarn D, Champion 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.
- [209] 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
- [210] DIEPENMAAT, Lindy A., SANGEN, Maurice JC, POLL-FRANSE, Lonneke V., et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, vol. 91, no 1, p. 49-53.

- [211] 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.
- [212] 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*
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] 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.
- [216] 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.
- [217] 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.

- [218] 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.
- [219] 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.
- [220] 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.
- [221] Pelissier P, Delaloge S, Mathieu MC, et al. Intensified anthracyclin doses do not 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.
- [222] D.A. Berry, C. Cirrincione, I.C. Henderson et al., Estrogenreceptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer, *Jama* 295 (2006), 1658–1667.
- [223] 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.
- [224] Sikora, Matthew J., Jankowitz, Rachel C., Dabbs, David J., et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems. *Steroids*, 2012.

- [225] 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.
- [226] Yu J, Bhargava R, Dabbs DJ. Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin production and HER-2 overexpression: a case report and further case studies. *Diagn Pathol* 2010;5:36
- [227] Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008;44:73–83.
- [228] Smith DB, Howell A, Wagstaff J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:979–82.
- [229] Reis-Filho, Jorge Sergio, Simpson, Pete T., Tumer, Nicholas C., et al. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 2006, vol. 12, no 22, p. 6652-6662.
- [230] Maggard, J.B. O'Connell and K.E. Lane. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*, 2003; 113 : 109–13
- [231] Newstead GM, Baute PB, Toth HK. Invasive lobular and ductal carcinoma : mammographic findings an stage at diagnosis. *Radiology* 1992 ; 184 : 623-27.
- [232] 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.

- [233] 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.
- [234] 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.
- [235] Casolo P, Raspadori A, Drei B, Amuso D, Mosca D, AMOROTTI C, DI BLASIO 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.
- [236] 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
- [237] 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.
- [238] 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.

- [239] 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.
- [240] 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.
- [241] 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.
- [242] Monhollen, Laketa, Morrison, Carl, Ademuyiwa, Foluso O., et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology*, 2012, vol. 61, no 3, p. 365-377.
- [243] Bentz JS, Yassa N, Clayton F, Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases, *Mod Pathol*, 1998, 11(9):814–822.
- [244] Porter, A. et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol*, 2004; 59(12) : 1094-8.
- [245] Galant, Christine, Berlière, M., Leconte, Isabelle, et al. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 2010, vol. 20, no 1, p. 9-17.
- [246] 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.

- [247] Stevens, Emily, Kimler, Bruce F., Davis, Marilyn K., et al. A newly proposed 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.
- [248] 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
- [249] 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.
- [250] J Kollias, CW Elston, 10 Ellis, JFR Robertson and RW Blamey Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations. *British Journal of Cancer* (1997) 75(9), 1318-1323.
- [251] Azria, C. et al. Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art *Cancer/Radiothérapie* 2004 ; 8 (3) : 188-96.
- [252] 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.
- [253] Holbro, G. Civenni and N. Hynes. The erbB receptors and their role in cancer progression .*Exp Cell Res*, 2003; 284 : 99–110

- [254] 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.
- [255] 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.
- [256] 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.
- [257] G. Acs et al., Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications, *Am J Clin Pathol* 115(1) (2001), 85–98.
- [258] I.T.Yeh and C. Mies, Application of immunohistochemistry to breast lesions, *Arch Pathol Lab Med* 132(3) (2008), 349–358.
- [259] B.J. Yoder, E.J. Wilkinson and N.A. Massoll, Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast, *Breast J* 13(2) (2007), 172–179.
- [260] Delalogue and H. Marsiglia. Bases génétiques de la radiosensibilité des cancers du sein • short survey. *Cancer/Radiothérapie*, 2005; 9(2) : 77-86

- [261] D. Frolik, R. Caduff and Z. Varga, 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* 39(5) (2001), 503–513.
- [262] VARGA, Zsuzsanna et MALLON, Elizabeth. Histology and immunophenotype of invasive lobular breast cancer. Daily practice and pitfalls. *Breast disease*, 2008, vol. 30, no 1, p. 15-19.
- [263] KRISTIENSEN, Glen et PILARSKY, Christian. Molecular pathology of Invasive Lobular Breast Carcinoma. *Breast disease*, 2008, vol. 30, no 1, p. 9-14.
- [264] 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
- [265] Harris, J. R., and A. Recht. "Conservative surgery and radiotherapy." *Breast diseases*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia (1991): 388-419.
- [266] Auger M, Huttner I. Fine-needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast. Comparison with the classic type. *Cancer* 1997 ; 81(1) : 29-32.
- [267] 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.

- [268] 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.
- [269] 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.
- [270] 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.
- [271] 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.
- [272] J.N. Mhuirheartaigh, C. Curran et al., Prospective matchedpair comparison of outcome after treatment for lobular and ductal breast carcinoma, *Br J Surg* 95(7) (2008), 827–833.
- [273] 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.
- [274] 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.
- [275] T.N. Vo, F. Meric-Bernstam et al., Outcomes of breastconservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma, *Am J Surg* 192(4) (2006), 552–555.

- [276] 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.
- [277] R.J. Santiago, E.E. Harris et al., Similar long-term results of breast-conservation 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.
- [278] 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.
- [279] 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.
- [280] H. Mersin, E. Yildirim et al., Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 29(4) (2003), 390–395.
- [281] 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.
- [282] 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.
- [283] Brouckaert, O., Laenen, A., Wildiers, H., et al. 342 Prognostic Implications of Invasive Lobular Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, 2012, vol. 48, p. S142.

- [284] 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
- [285] 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.
- [286] 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.
- [287] Feun L, Drelichman A, Singhkowinta A, Vaitkevicius V. Ureteral obstruction secondary to metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1979;44: 1164–71.
- [288] Cormier WJ, Gaffey TA, Welch JM, Edmonson JH. Linitis plastica caused by metastatic carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 1980;55:747–53.
- [289] Matsui M, Kokima O, Uehara Y, Takahashi T. Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer. *Cancer* 1991;68:305–8.
- [290] Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinico-pathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982;50:2163–9.
- [291] Réseau d'oncologie-Hématologie du Limousin .Référenciel Régional Cancer du sein 2012.
- [292] 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.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 113

سنة : 2013

سرطان الثدي الفصيصي الغازي:

دراسة سريرية وعلاجية

بصدد 17 حالة مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جيهان وشرع

المزدادة في: 27 أكتوبر 1987 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي - السرطان الفصيصي الغازي - التشريح الباتولوجي -
العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: إدريس فرحاتي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

مشرف

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيد: رشيد برادة

أعضاء

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد: إبراهيم غراب

أستاذ في أمراض النساء والتوليد