



LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

(à propos de 40 cas)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de spécialité

Option : Gynécologie et Obstétrique

Présenté Par Dr ALAMI MERROUNI MERIEME

RAPPORTEUR : Pr ERRARHAY SANAË

Session JUIN 2024

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
MATERIELS ET MÉTHODES.....	6
RÉSULTATS	8
I. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE :	9
A. Âge :	9
B. Parité :	9
C. Contraception hormonale :	10
D. Statut hormonal :	10
E. Allaitement :	11
F. Antécédents de mastopathie :	11
II. ÉTUDE CLINIQUE :	12
A. Le délai d'évolution :	12
B. Symptomatologie révélatrice :	12
C. Examen clinique :	13
III. ÉTUDE PARACLINIQUE :	16
A. Mammographie :	16
B. Échographie mammaire :	16
C. Imagerie par résonnance magnétique :	17
D. Biopsie mammaire :	17
IV. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :	17
A. Moyens :	17
B. Type histologique :	17
C. Envahissement ganglionnaire histologique :	17
D. Rupture capsulaire :	18
E. Taille tumorale :	18
F. Emboles vasculaires :	19
G. Carcinome lobulaire in situ :	19
H. Grading histo-pronostique de SCARF-BLOOM et RICHARDSON(SBR) :	19
I. Grade de CHEVALIER :	19
J. Données immuno-histochimiques :	19
V. BILAN D'EXTENSION :	21
A. Bilan d'extension loco-régional :	21
B. Bilan d'extension général :	21
VI. CLASSIFICATION TNM :	22
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :	24
A. Chirurgie :	24
B. Chimiothérapie :	25
C. Thérapie ciblée :	25
D. Radiothérapie :	25
E. Hormonothérapie :	25

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

VIII. ÉVOLUTION :	26
IX. SURVIE :	26
DISCUSSION	27
I. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES :	28
A. Âge :	28
B. Facteurs de risque :	29
II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES :	31
A. Délai d'évolution :	31
B. Symptomatologie révélatrice :	32
C. Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :	33
III. EXAMENS PARACLINIQUES :	35
A. Écho-mammographie :	35
B. Imagerie par résonnance magnétique :	36
C. Angio-mammographie double énergie ou mammographie spectrale :	37
D. Classifications des imageries :	38
E. Biopsie mammaire :	38
IV. BILAN D'EXTENSION :	40
A. Examen clinique :	40
B. Imagerie :	41
C. Marqueurs tumoraux :	41
V. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :	42
VI. TRAITEMENT :	44
A. Buts :	44
B. Modalités thérapeutiques :	44
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :	52
A. Facteurs cliniques :	52
B. Facteurs histologiques :	53
VIII. PRONOSTIC :	57
A. Survie :	57
B. Récidive :	58
C. Métastases :	58
CONCLUSION	59
RÉSUMÉ	61
BIBLIOGRAPHIE	64

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le type de cancer le plus prévalent chez les femmes, ce qui en fait un défi significatif en termes de diagnostic et de traitement [1].

Selon l'OMS, environ une femme sur 12 développe un cancer du sein au cours de sa vie. La majorité des cas (80 à 85%) sont des carcinomes canaux, tandis que les 15 à 20% restants sont des carcinomes lobulaires [2].

Souvent bilatéral, le cancer du sein a une progression lente, ce qui lui confère généralement un meilleur pronostic que d'autres cancers du sein invasifs. Cependant, sa complexité diagnostique et sa résistance à certains traitements peuvent compliquer les choses [2]. En effet, le cancer du sein lobulaire invasif est difficile à observer à travers les moyens d'imagerie médicale (comme l'échographie et l'IRM), ce qui peut retarder son diagnostic et son traitement. Il semble également moins réactif à la chimiothérapie que le cancer canalaire. Cependant, le pronostic du cancer du sein lobulaire invasif est très comparable à celui de ses pairs.

L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein lobulaire par l'analyse de 40 cas colligés au sein du service de gynécologie et d'obstétrique I au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès au cours d'une période de 6 ans, s'étalant du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2022.

MATERIELS ET MÉTHODES

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Le but de notre travail est de clarifier les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein lobulaire en se basant sur notre expérience initiale et une revue de la littérature.

Cette étude constitue une analyse épidémiologique, descriptive et rétrospective de différents cas de carcinome lobulaire du sein suivis au Département d'Obstétrique et de Gynécologie I du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès sur une période de 6 ans, du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2022.

Pour la réalisation de ce travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation qui comporte les différents paramètres nécessaires à notre étude. Les données recueillies étaient :

- ▲ Les caractéristiques socio-démographiques, notamment l'âge, la parité, la contraception, le traitement hormonal substitutif, le statut hormonal, l'allaitement, les antécédents de mastopathies.
- ▲ Les éléments cliniques, notamment le délai d'évolution, la symptomatologie révélatrice, l'examen clinique, le siège, la topographie, la taille et la consistance du nodule, les signes associés, la présence d'adénopathies,
- ▲ Les données para-cliniques : sur la mammographie, sur l'échographie et sur l'IRM,
- ▲ Les caractéristiques anatomo-pathologiques et moléculaires.
- ▲ Les méthodes thérapeutiques : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie,
- ▲ Le suivi et le pronostic.

Nous avons inclus toutes les patientes atteintes de carcinome lobulaire du sein pendant la période d'étude, quel que soit leur âge, et exclu les tumeurs mammaires sans preuve histologique.

L'analyse des résultats a été faite sur Excel. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux et de graphiques, analysés de façon descriptive et corrélationnelle.

RÉSULTATS

I. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

A. Âge :

L'âge moyen de nos malades est de 55.4 ans, avec des extrêmes allant de 34 ans à 79ans. La tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 60 et 70 ans avec un taux de 35% des cas.

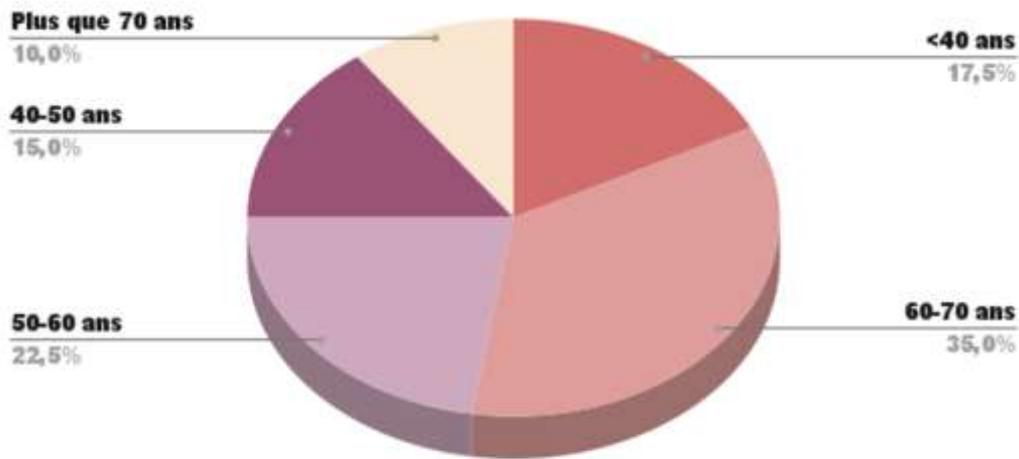


Figure 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge

B. Parité :

Dans notre étude, parmi les 40 patientes colligées : les multipares ont constitués la majorité avec un taux de 67.5 %. 7 femmes étaient paucipares soit 17.5 % et les 6 autres femmes étaient nullipares soit 15 %.

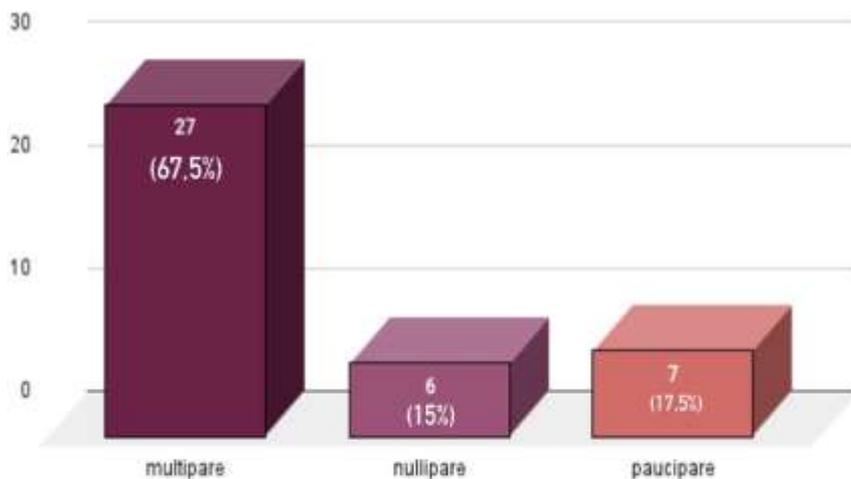


Figure 2 : Répartition selon le nombre de parité chez les patientes de notre série.

C. Contraception hormonale :

8 femmes étaient sous contraception hormonale soit 20 %, alors que 32 ne prenaient pas de contraceptifs oraux (80%). La durée de la prise et le type de pilule n'ont pas été précisés (manque de données).

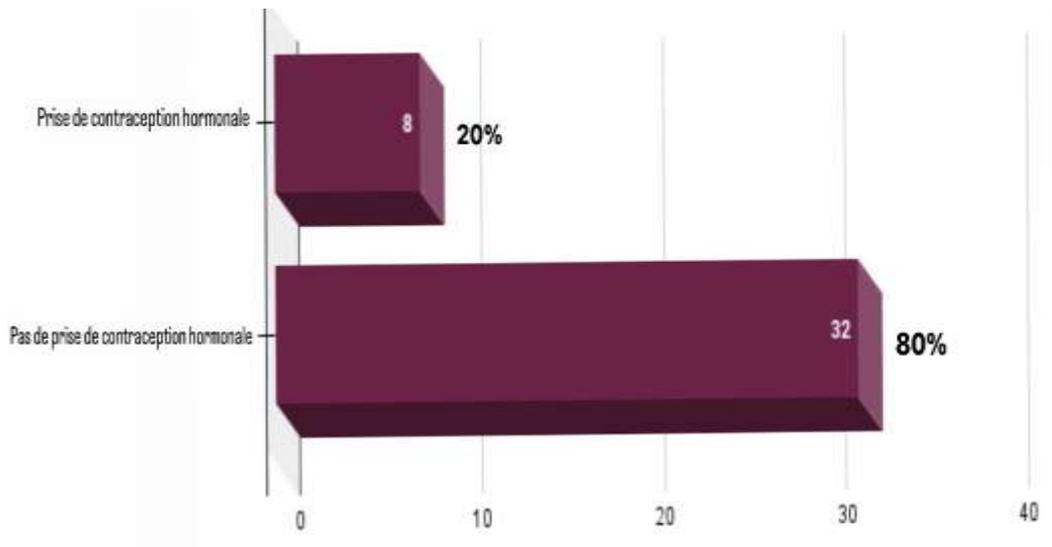


Figure 3 : Répartition des patientes selon la notion de prise de contraception hormonale

D. Statut hormonal :

Dans notre série, parmi les 40 patientes : 27 cas étaient ménopausées soit 67.5% et 13 patientes étaient encore en activité génitale soit 32.5 %. L'âge de ménopause était compris entre 45 et 57 ans, avec une moyenne de 46.7 ans.

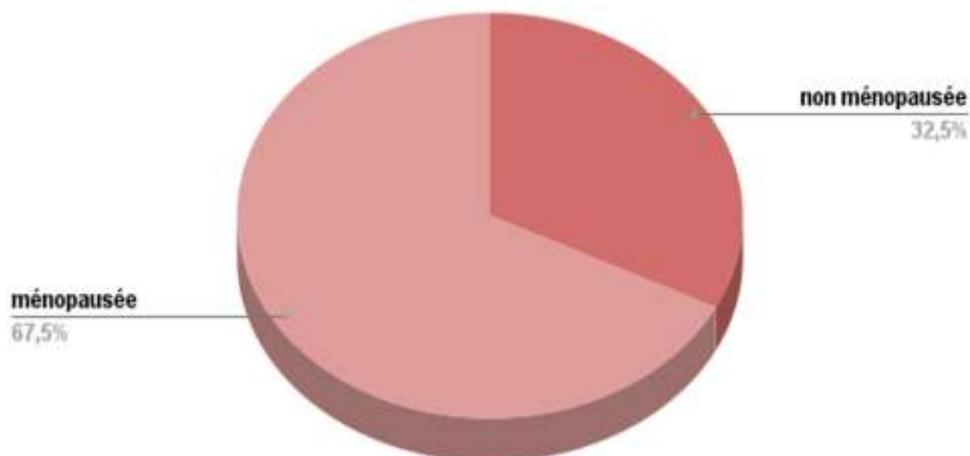


Figure 4 : Répartition des patientes selon le statut hormonal

E. Allaitement :

Parmi les 40 cas, 30 allaitaient au sein soit 75%, la durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans notre étude.

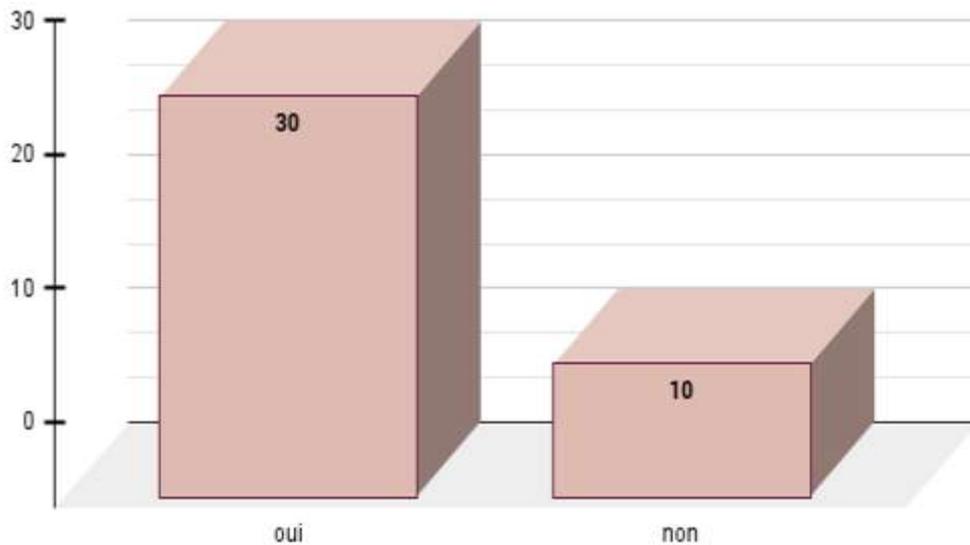


Figure 5 : Répartition des malades selon l'allaitement au sein

F. Antécédents de mastopathie :

En se basant sur les données de l'interrogatoire, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez une seule patiente. La présence d'antécédents personnels de cancer du sein n'a été notée chez aucune de nos patientes et la présence d'antécédents familiaux chez 4 patientes soit 10 %.

II. ÉTUDE CLINIQUE :

A. Le délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez toutes les patientes. On note un retard de consultation chez 15 patientes soit 37.5% des cas après 6 mois. La majorité des patientes (50% des cas) ont consulté dans un délai de 3 à 6 mois.

Dans notre étude ce délai était en moyenne 5 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 36 mois.

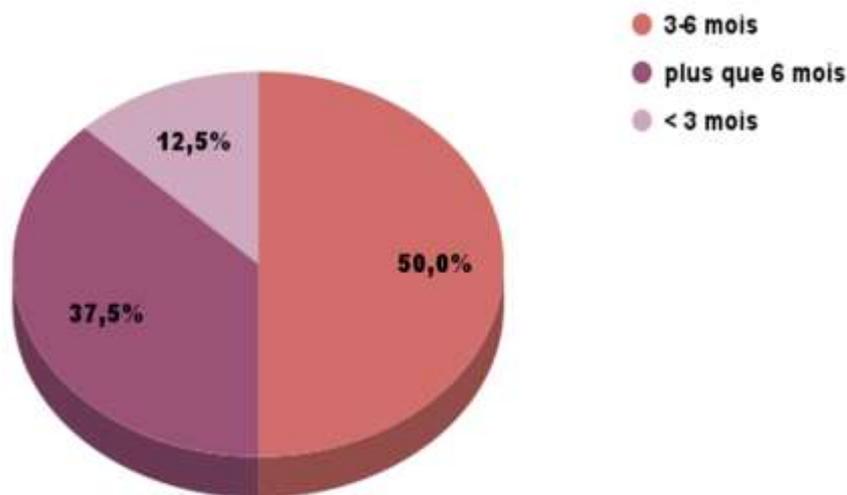


Figure 6 : Répartition des cas en fonction du délai d'évolution.

B. Symptomatologie révélatrice :

La découverte d'un nodule du sein était le motif de consultation le plus fréquent dans cette série avec 33 cas soient 82.5%, suivie de la mastodynie dans 3 cas et des signes d'inflammation cutanée dans 2 cas. 1 patiente a consulté suite à la palpation d'une adénopathie axillaire et une autre patiente l'a découvert fortuitement suite à une écho-mammographie de dépistage.

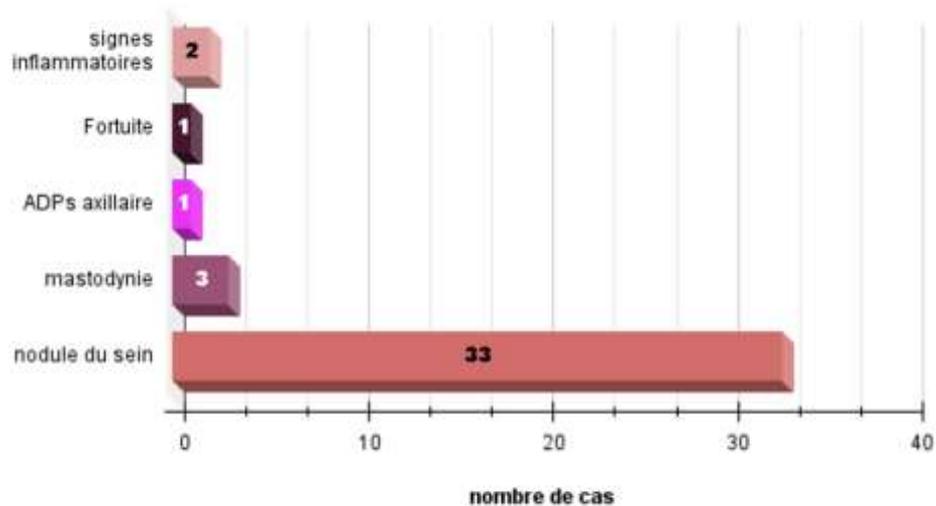


Figure 7 : Répartition des malades selon le motif de consultation

C. 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.

Une prédominance du côté gauche a été objectivée chez 22 patientes soit un taux de 55%. Le sein droit a été atteint chez 16 patientes soit 40%. Une atteinte bilatérale a été observée chez 2 patientes soit 5%.

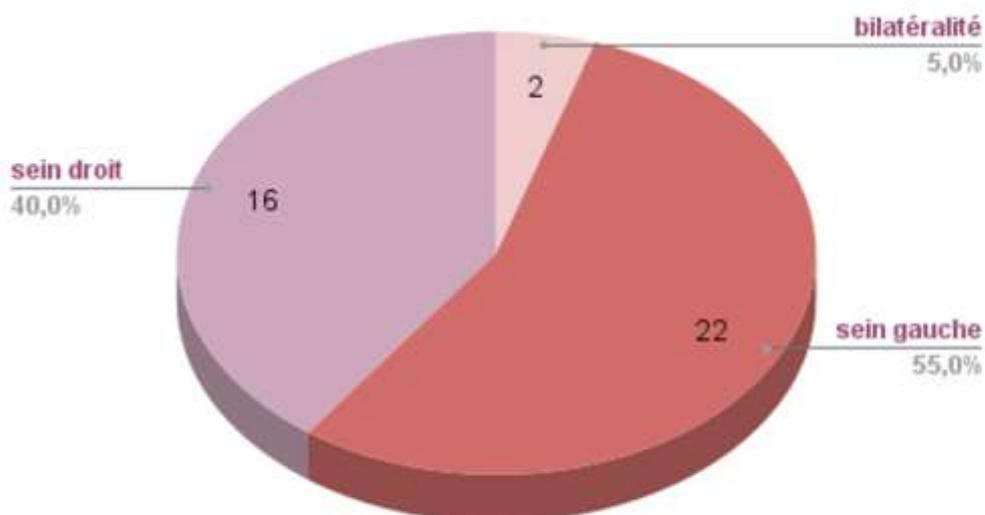


Figure 8 : Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Le QSE a constitué le siège de prédilection des nodules du sein de nos patientes avec un taux de 35 % suivi d'une atteinte de la jonction des quadrants Supérieurs, avec un pourcentage de 20 %.

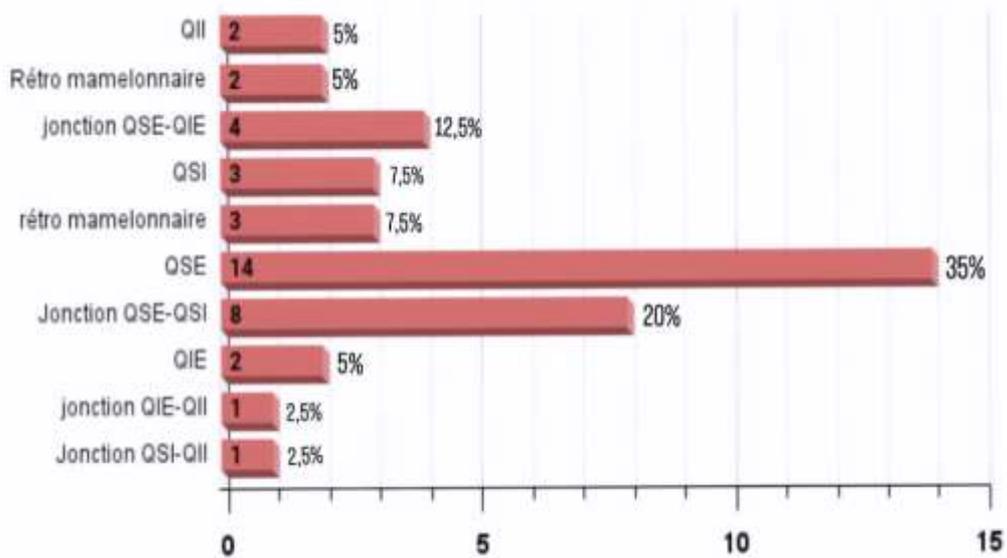


Figure 9 : répartition des tumeurs en fonction de la topographie

On a constaté dans notre étude, que 45 % des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm, alors que les tailles > 5cm représentaient 30%. 10 patientes avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

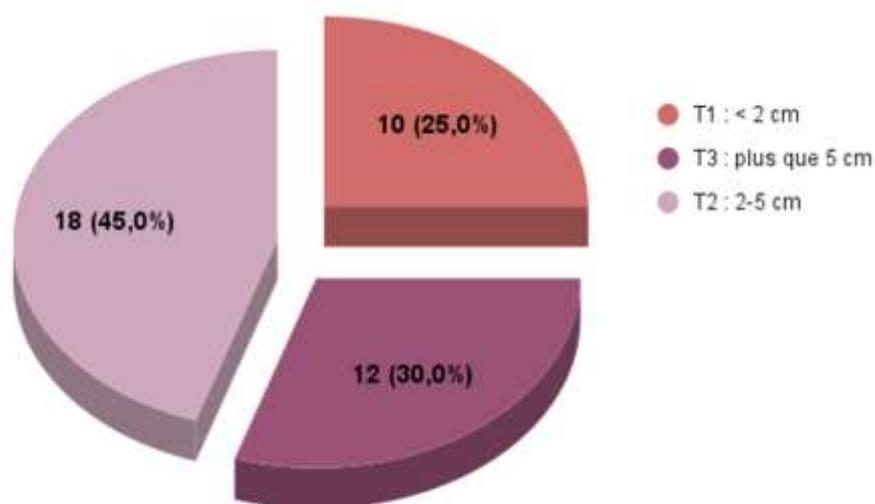


Figure 10 : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

La consistance du nodule a été précisée chez 40 patientes, dont le caractère dur a été retrouvé dans 52% des cas.

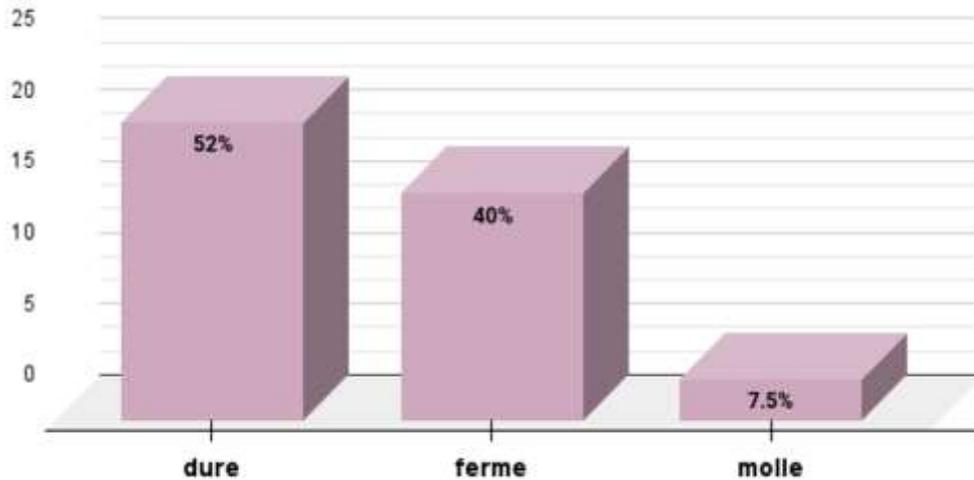


Figure 11 : Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique

La rétraction du mamelon a été retrouvée chez 4 patientes. Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 3 patientes. La rétraction cutanée a été retrouvée chez 2 patientes. Et une patiente a présenté une ulcération cutanée.

La palpation des aires ganglionnaires axillaires a permis de retrouver des adénopathies homolatérales chez 11 patientes soit 27.5 %. 9 parmi ces patientes avaient des adénopathies mobiles soit 22.5%. et 2 patientes avaient des adénopathies homolatérales fixées.

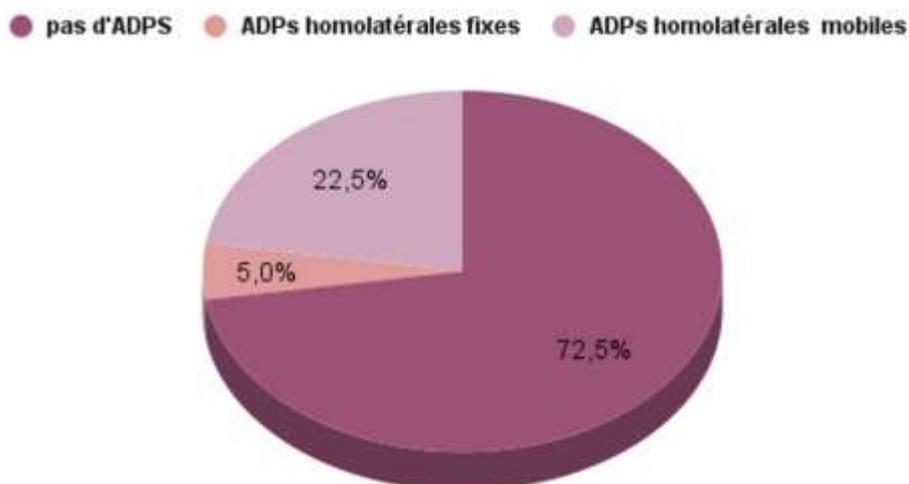


Figure 12 : Répartition des patientes selon des adénopathies régionales

III. ÉTUDE PARACLINIQUE :

A. Mammographie :

La mammographie a été réalisée chez toutes les patientes. 92.5 % des examens mammographies ont mis en évidence au moins une opacité radiologique mammaire suspecte. Les micros calcifications ont été retrouvées chez 7 patientes soit 17.5% des cas. Des lésions bifocales et multifocales ont été retrouvées chez 5 patientes soit 12.5%.

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

- ACR4 : 14 images soit 35%
- ACR5 : 25 images soit 62.5%

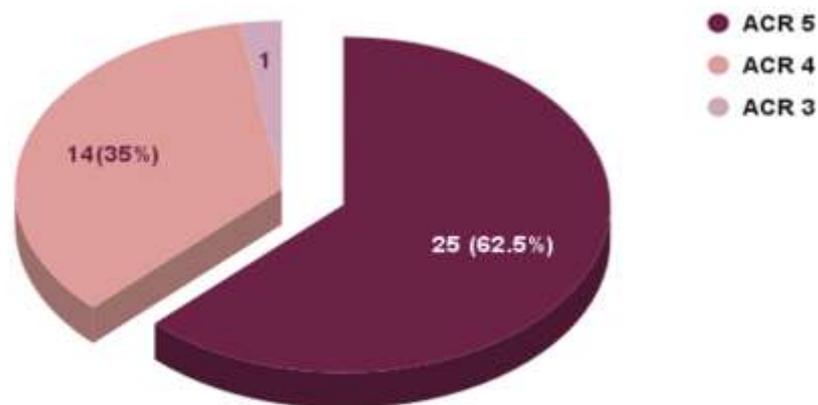


Figure 13 : Répartition selon la classification ACR

B. Échographie mammaire :

Elle a été réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé :

- ▲ Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous +/-signes d'atténuation, suspecte dans 36 cas soit 90%.
- ▲ Une micro calcifications dans 5 cas soit 12.5%.
- ▲ Un épaissement du tissu sous cutané dans 7 cas soit 17.5%.
- ▲ Une formation kystique dans 4 cas soit 10%.

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

- ▲ Des adénopathies axillaires dans 17 cas soit 42.5%.
- ▲ Une multifocalité dans 2 cas soit 5%.
- ▲ La bilatéralité a été retrouvée chez 1 patientes soit 2.5%

C. Imagerie par résonance magnétique :

Elle a été réalisée chez 7 patientes. L'IRM a mis en évidence ; chez toutes ces patientes ; une masse tissulaire suspecte. Pour ces 7 résultats d'IRM : 6 sont classées ACR 6 et 1 classé ACR 4 (selon Classification Bi-Rads ACR IRM mammaire.

D. Biopsie mammaire :

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

IV. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

A. Moyens :

La certitude diagnostique du carcinome lobulaire du sein a été obtenue par l'étude anatomo-pathologique de la tumeur qui a permis de préciser le grade et le sous type histologique. Cette étude a été réalisée après une biopsie mammaire au Trucut chez 37 patientes soit 92.5%, une tumorectomie chez 3 patientes soit 7.5%.

B. Type histologique :

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

C. Envahissement ganglionnaire histologique :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez toutes les patientes opérées, l'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 18 patientes soit 45% % des patientes opérées.

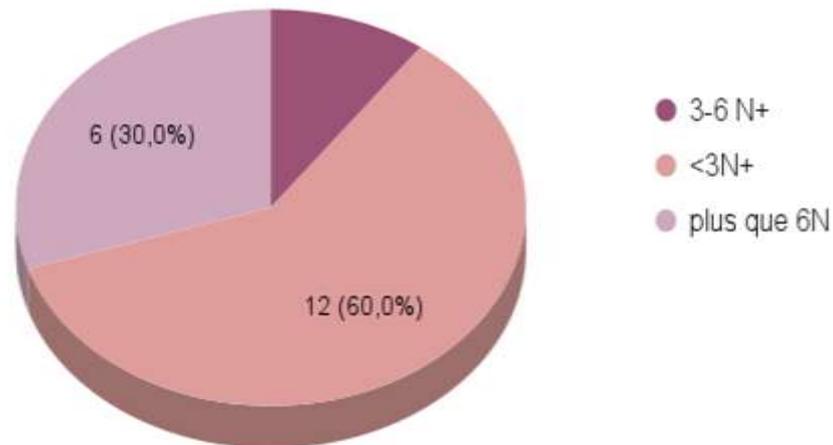


Figure 14 : Répartition des patientes selon l'atteinte ganglionnaire histologique PN

D. Rupture capsulaire :

Pour les 18 cas d'envahissement ganglionnaire positif on note 7 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 38.8%.

E. Taille tumorale :

Histologiquement, 60% des tailles tumorales variaient entre 2-5cm. 13 patientes soit 32.5% avaient une tumeur de taille inférieure à 2 cm et 3 patientes avaient une taille tumorale supérieure à 5 cm.

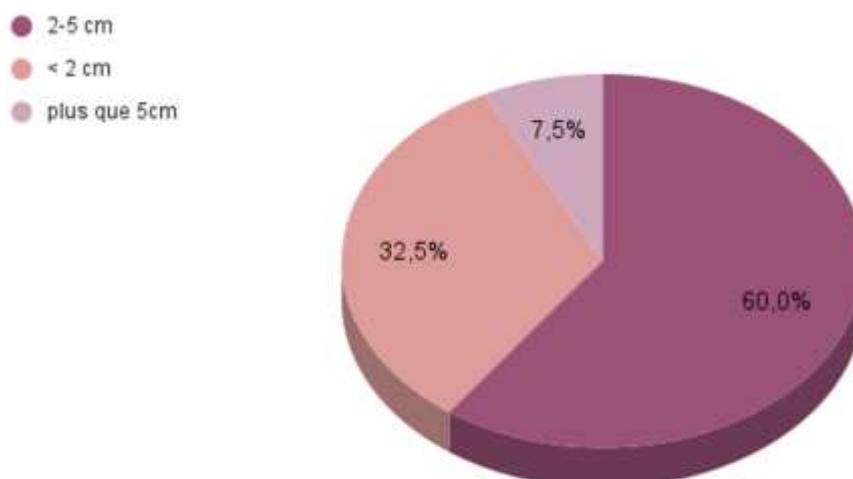


Figure 15 : Répartition des patientes selon la taille tumorale (histologique)

F. Emboles vasculaires :

9 cas d'emboles vasculaires soit 22.5% ont été notés dans notre étude.

G. Carcinome lobulaire in situ :

Les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) étaient associés à la composante infiltrante dans 26 cas soit 65%.

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

Le grade SBR [annexe 3] a été précisé chez toutes les patientes, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II retrouvé dans 32 cas soit 80 %, suivi du SBR III dans 4 cas soit 10%, tandis que le SBR I a été retrouvé chez 4 patientes également.

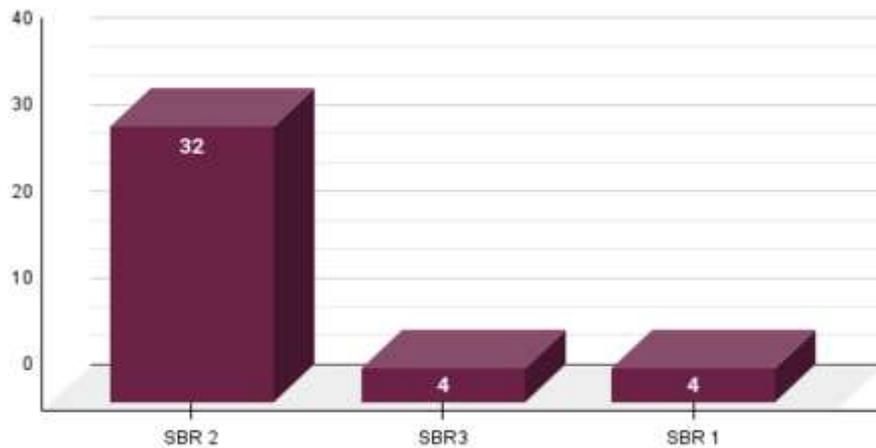


Figure 16 : Répartition des patientes selon le grade SBR.

I. Grade de CHEVALIER :

Parmi les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, le grade chevalier a été précisé chez 13 patientes soit 32.5%. Elles ont été toutes classées Grade 3.

J. Données immuno-histochimiques :

a. Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et aux progestatifs ont été demandés chez toutes les patientes soit 100% des cas. 92% des patientes avaient des récepteurs aux œstrogènes et aux progestatifs positifs.

b. Récepteurs aux Her2 :

HER2 était positif (+++) dans 12 cas soit 30%. HER2 était négatif (+) ou (++) et CISH ou FISH négative dans 28 cas soit 70%.

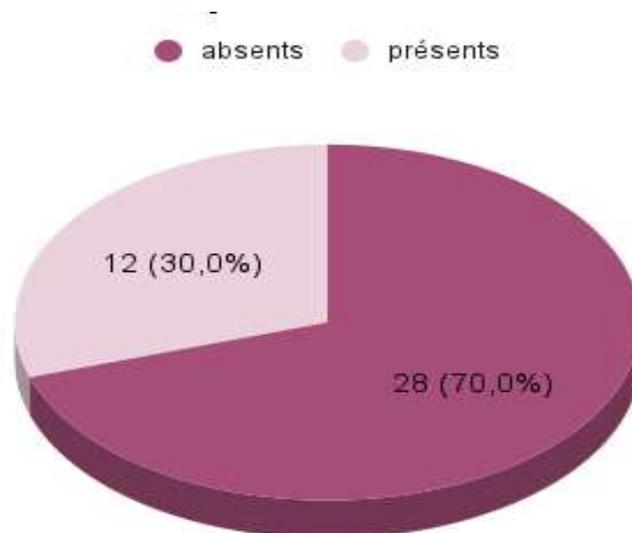


Figure 17 : répartition des patientes selon HER2

c. Ki67 :

A été réalisé chez les patientes de Grade II SBR.

Ki67 était < 20% dans 20 cas soit 62.5% et > 20% dans 12 cas soit 37.5%.

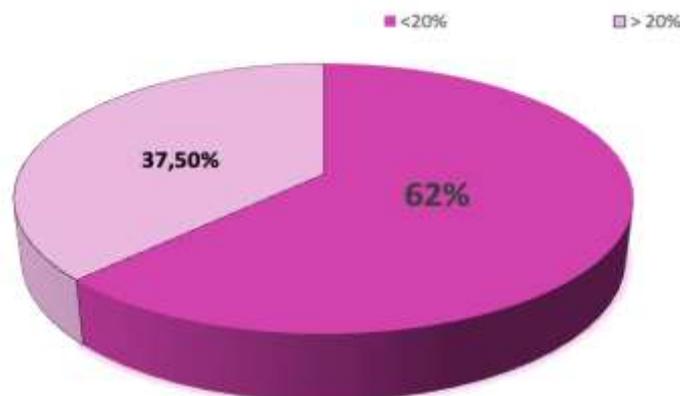


Figure 18 : la répartition des patientes selon KI67

V. BILAN D'EXTENSION :

A. 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 7 malades. Une fixation au plan superficiel (cutané) a été notée chez 6 patientes. L'examen du sein controlatéral a été réalisé de façon systématique, il était normal chez toutes les patientes. La palpation des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires mobiles homolatérales chez 9 patientes et des adénopathies axillaires fixes homolatérales chez 2 patientes.

B. Bilan d'extension général :

Le bilan d'extension général comprenait la recherche de signes fonctionnels et physiques de dissémination métastatique, révélant des signes osseux chez 2 patients, des signes respiratoires chez 1 patient, l'absence de signes digestifs et neurologiques chez tous les patients.

Il comprenait également des examens paracliniques tels que la radiographie thoracique, réalisée systématiquement pour tous les patients, montrant des caractéristiques suggestives de métastases pulmonaires chez 2 patients et étant normale pour 38 patients ; l'échographie abdominopelvienne, réalisée pour 35 patients, montrant des caractéristiques suspectes de malignité chez 2 patients et étant normale pour 33 patients ; la scintigraphie osseuse, effectuée pour 20 patients, indiquant des lésions osseuses secondaires chez 2 patients ; la tomodensitométrie (TAP), réalisée pour tous les patients, révélant des localisations secondaires (hépatiques/pulmonaires) chez 6 patients.

Les marqueurs tumoraux (CA15-3) : Les niveaux de CA15-3 ont été mesurés chez 4 patients, avec des niveaux élevés chez seulement 1 patient et des niveaux normaux chez 3 patients.

VI. CLASSIFICATION TNM :

Concernant la classification TNM, les tumeurs T2 étaient les plus fréquentes, présentes chez 28 patients dans notre série, soit 70%.

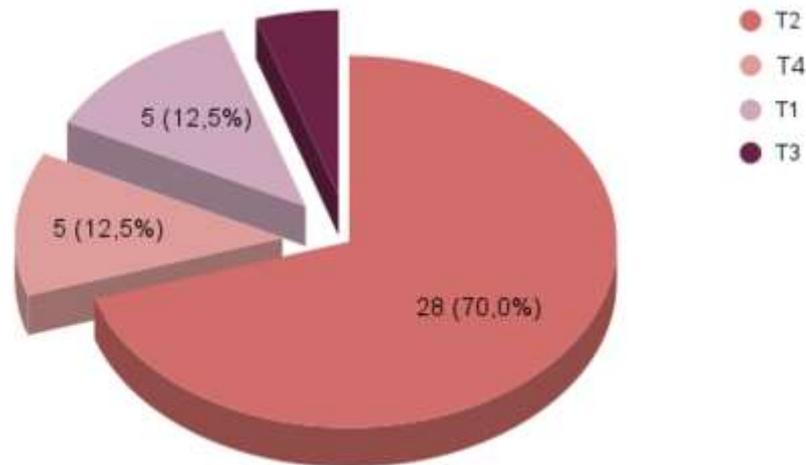


Figure 19 : Répartition selon le stade T de la classification TNM du cancer du sein

Les tumeurs classées N1 étaient les plus courantes parmi les statuts ganglionnaires, présentes chez 8 patients, ce qui représente 20%. Cinq patients présentaient des tumeurs classées N3, soit 12,5%, et 4 patients avaient des tumeurs classées N2, représentant 10%.

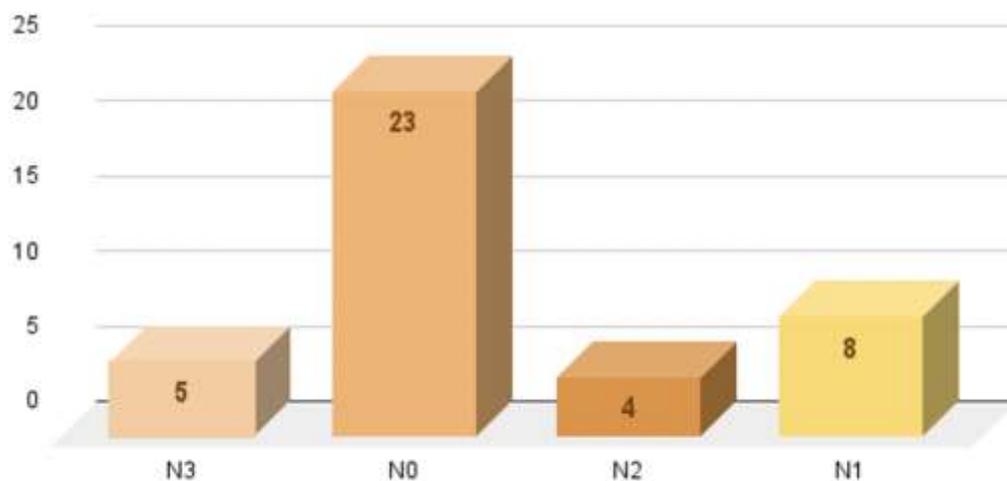


Figure 20 : Répartition selon le stade N de la classification TNM du cancer du sein

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Dans notre série, 6 patients présentaient des métastases, ce qui correspond à 15% de notre série. Seul 1 patient était classé en stade I, représentant 2,5% des cas. Vingt et un patients étaient classés en stade II, soit 52,5% des cas. Douze patients étaient classés en stade III, représentant 30% des cas. Six patients étaient classés en stade IV, soit 15% des cas.

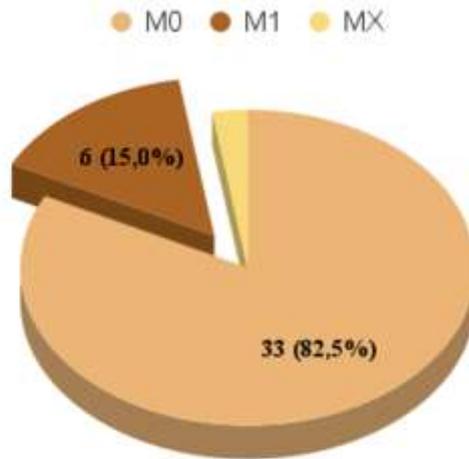


Figure 21 : Répartition selon le stade M de la classification TNM du cancer du sein

Seulement 1 patientes a été classée stade I soit 2.5 % des cas. 21 patientes ont été classées stade II soit 52.5% des cas. 12 patientes ont été classées stade III soit 30% des cas. 6 patientes ont été classées stade IV soit 15% des cas.

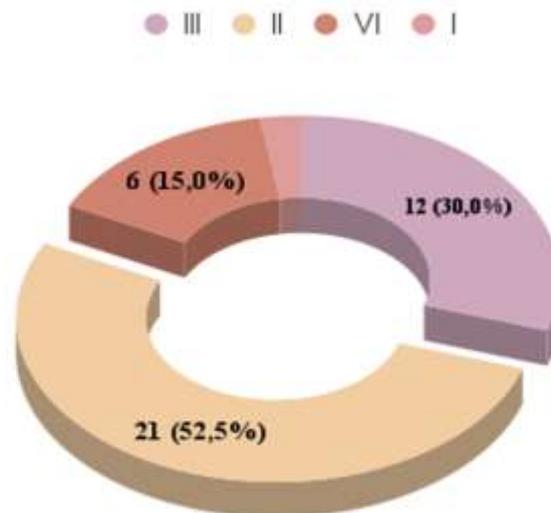


Figure 22 : Répartition des malades selon le Stade

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

Le traitement du cancer du sein est multimodal, il se base sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique. Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie, quant au traitement général, qui fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et la thérapie ciblée. Une réunion de concertation pluridisciplinaire hebdomadaire se tient de façon régulière au service, dont une fiche RCP est faite pour chaque patiente, une décision est prise durant cette réunion.

A. Chirurgie :

a. Chirurgie radicale :

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 33 cas soit 82.5% de notre série.

b. Traitement conservateur :

La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 7 patientes soit 17.5 % des cas.

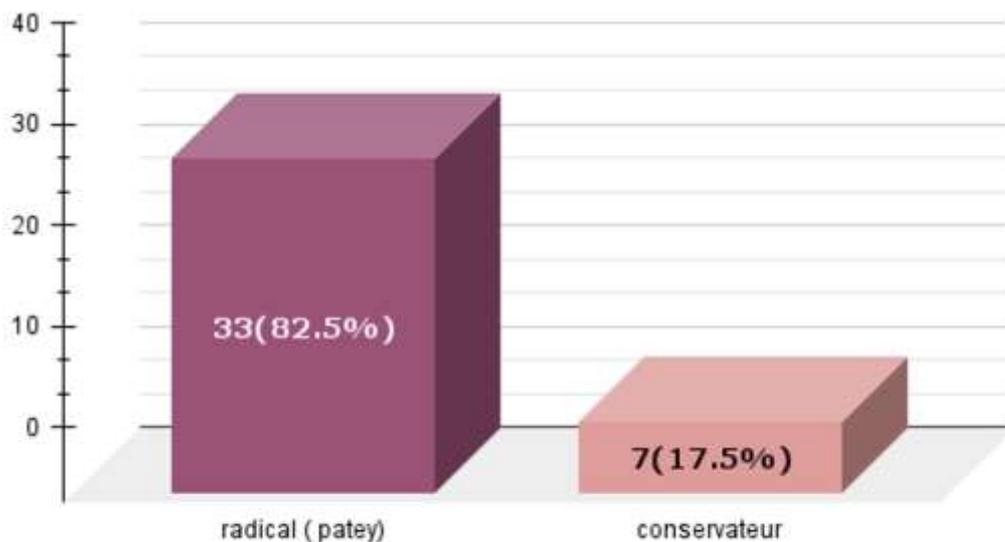


Figure 23 : Répartition selon les modalités de traitement chirurgical

B. Chimiothérapie :

a. Chimiothérapie adjuvante :

Elle a été adoptée chez 15 patientes, elle comportait le schéma :4 AC 60 + 12 PACLI.

b. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Elle a été réalisée avant le traitement locorégional, elle a été indiquée surtout dans les formes avancées (T3, T4) et inflammatoires. Cette chimiothérapie a été réalisée chez 13 malades soit 32.5%.

c. Chimiothérapie palliative :

Elle n'a été réalisée chez aucune patiente.

C. Thérapie ciblée :

On a noté 12 cas HER2 + mais seulement 6 patientes soit 15% ont bénéficié de Trastuzumab en adjuvant à raison de 8mg/kg dose de charge, 6mg/kg dose d'entretien pour un total de 18 cycles.

D. Radiothérapie :

Une radiothérapie externe type conformationnelle a été réalisée chez 27 patientes soit 67.5 %. 18 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie à raison de 50 Gy sur la paroi après Patey et 46 Gy sur les ganglions sus-claviculaire avec un fractionnement classique de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

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

E. Hormonothérapie :

34 patientes soit 85 % ont bénéficié d'une hormonothérapie en adjuvant. Le Tamoxifène a été utilisé dans 21 cas soit 61.8% à dose de 20mg par jour en une seule prise pendant 5ans. 13 patientes a été traité par Les Anti- Aromatase cas soit 38.2%

VIII. ÉVOLUTION :

Nous avons noté une rémission complète pour 14 patientes soit 35% des cas. 3 patientes ont été perdues de vue. 5 patientes ont présenté de métastases (osseuses/ hépatiques pulmonaires). 18 patientes soit 45% des cas sont encore sous traitement (radiothérapie ou traitement hormonal) avec une bonne évolution.

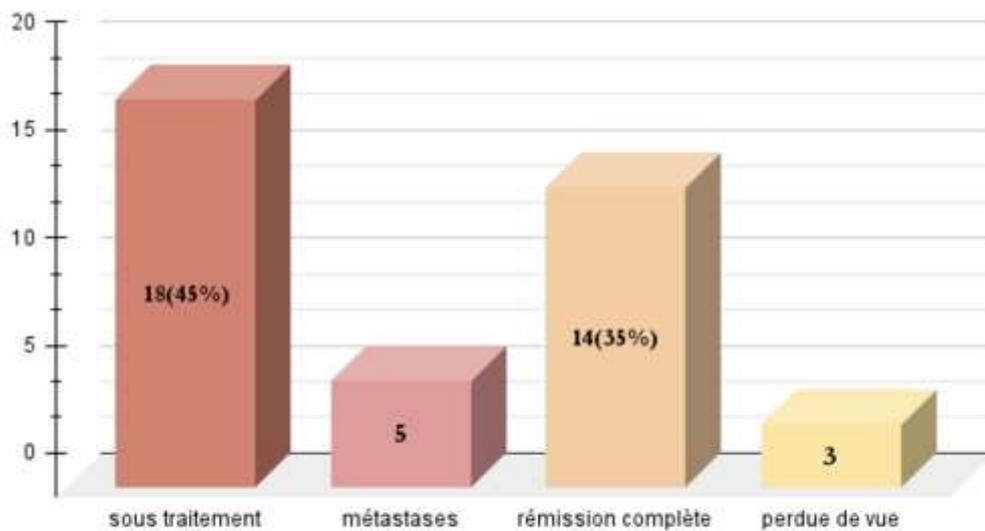


Figure 24 : Répartition des patientes selon l'évolution

IX. SURVIE :

Nous avons noté 4 cas de décès dans notre étude. La raison de leur décès n'a pas été précisée. Par ailleurs toutes ces patientes avaient des formes métastatiques.

DISCUSSION

I. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

A. Âge :

L'âge moyen parmi les femmes atteintes de carcinome lobulaire invasif varie selon différentes études. Ciobanu et al. ont trouvé un âge moyen de 58 ans (allant de 45 à 69 ans), avec une légère tendance à ce que des formes non classiques se développent chez des individus plus âgés [6].

Dans la région du Maghreb, l'âge moyen était de 51 ans en Tunisie selon Khlifi [7] et de 49,8 ans au Maroc selon Bourgane [8]. Dans la population coréenne, une étude menée par Jung et al. [9] a rapporté un âge moyen au début de ces tumeurs de 48,4 ans. Dans des études plus récentes, Bergaoui a signalé un âge moyen de 53,43 ans (plage de 45 à 69 ans) [10].

Dans notre série, l'âge moyen de nos patientes est de 55,4 ans, avec des extrêmes allant de 34 ans à 79 ans. Le groupe d'âge le plus touché se situe entre 60 et 70 ans, représentant 35% des cas.



Figure 25 : Age moyen des patientes ayant un CLI selon les différentes études.

B. Facteurs de risque :

En ce qui concerne les facteurs de risque, les données de la littérature attribuent unanimement un rôle important à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants dans la genèse du cancer du sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente avec une première grossesse tardive, il semble diminuer si la première grossesse survient avant l'âge de 30 ans [11, 12, 13]. En effet, la grossesse exerce un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle induit dans la glande mammaire, la rendant moins sensible aux agents cancérigènes [14]. Le nombre d'enfants, en particulier si la patiente les a eus à un jeune âge, semble également avoir un rôle protecteur [14]. Dans notre série, les résultats ne sont pas cohérents avec la littérature, car la nulliparité ne représente que 15%, tandis que le taux de multiparité est de 67,5%.

En ce qui concerne l'âge de la ménopause, un âge tardif expose à un risque accru de cancer du sein en raison de la sécrétion prolongée d'œstrogènes, surtout pendant la périménopause [15,16]. Dans notre série, 67,5% des patientes étaient ménopausées. L'âge de la ménopause variait de 45 à 55 ans avec une moyenne de 46,7 ans.

L'allaitement maternel a souvent été considéré comme un facteur protecteur. Une étude a montré que les femmes qui allaitaient pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentaient un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'avaient jamais allaité [17]. Plusieurs hypothèses ont été avancées quant à l'effet potentiel de l'allaitement. Sur le plan hormonal, il y a une augmentation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes, ce qui pourrait avoir un effet suppressif sur les mécanismes de la carcinogenèse mammaire [18,19]. Parmi les 40 cas, 30 allaitaient, représentant 75% des cas, bien que la durée de l'allaitement n'ait pas été spécifiée dans notre étude.

Plusieurs études ont démontré un lien de cause à effet entre la thérapie hormonale substitutive (THS) et l'apparition du carcinome lobulaire infiltrant (CLI), car elle augmente le risque de cette affection de 2 à 3 fois plus significativement que pour le carcinome canalaire in situ (CCIS) [20]. Reeves et al. ont trouvé un risque relatif de 2,25 (IC : 2,00-2,52) pour les cancers lobulaires chez les femmes ménopausées utilisant la THS [21]. Fait intéressant, aux États-Unis, il y a eu une augmentation simultanée de l'utilisation de la THS et du taux d'incidence du CLI, soutenant l'hypothèse que la THS élève le risque de développer un carcinome lobulaire infiltrant [22,23]. Cependant, dans l'étude actuelle, cette hypothèse n'a pas été confirmée car aucune des patientes n'a reçu de thérapie hormonale substitutive.

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Les antécédents de maladies bénignes du sein, tels que la mastose fibrokystique ou l'hyperplasie lobulaire, en particulier les mastopathies prolifératives et atypiques, sont associés à un risque accru de cancer du sein. Dupont et Page, dans une étude portant sur 1 835 patientes [24], ont démontré que l'adénofibrome était un facteur de risque à long terme du développement du cancer du sein. Ces cancers peuvent être de n'importe quel type, y compris canalaire ou lobulaire, invasif ou "in situ". Dans l'étude, seule une patiente avait des antécédents personnels de mastopathie bénigne. Le CLI est associé à des antécédents familiaux de cancer du sein dans 6 à 17% des cas [25]. Plusieurs auteurs indiquent une fréquence accrue du carcinome lobulaire associée aux antécédents familiaux, en particulier du côté maternel [26,27]. Selon l'étude menée par Rosen et al. [25], les patientes étaient plus susceptibles d'avoir un carcinome lobulaire si une sœur avait été traitée pour un cancer du sein. Dans l'étude de Khelifi [7], 8,1% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, tandis que dans l'étude de Bourgane [8], ce taux était de 25% des cas. Dans l'étude de Bergaoui [10], une seule patiente (3,33%) avait des antécédents familiaux de cancer du sein. Dans l'étude actuelle, quatre patientes avaient des antécédents de carcinome lobulaire in situ, représentant 10% des cas.

II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES :

A. Délai d'évolution :

L'intervalle de temps entre le début des premiers symptômes et la première consultation initiale peut varier d'un cas à l'autre. Le temps moyen de consultation selon Rosen et al. [25] était de 3 mois, et de 2,7 mois selon Anderson [28]. Dans la région du Maghreb, le temps moyen de consultation était de 7,8 mois pour Khlifi [7], de 6 mois pour Bergaoui [10], et de 11,65 mois pour Bourgane [8]. Dans la présente étude, le temps moyen de consultation était de 5 mois, avec un minimum d'un mois et un maximum de 36 mois. Seulement 12,5% de ces patientes ont consulté dans les trois premiers mois. La comparaison de ces résultats avec la littérature révèle que les patientes de cette étude ont mis plus de temps à consulter que celles des séries américaines. Ce délai explique souvent le stade avancé du diagnostic.

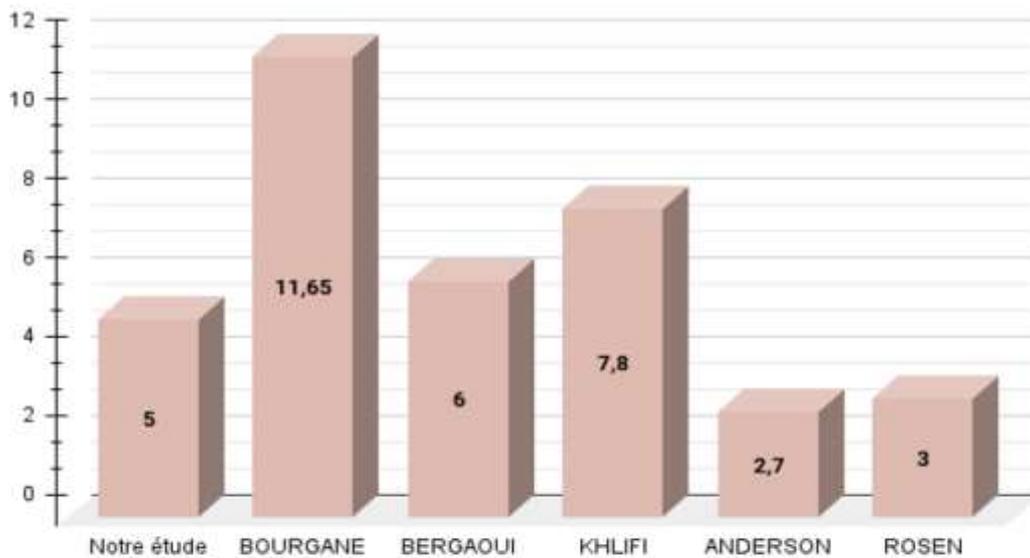


Figure 26 : Le délai de consultation du CLI selon les différentes séries

B. Symptomatologie révélatrice :

Le cancer lobulaire est généralement pauci-symptomatique et moins visible que le carcinome canalaire. Cela conduit à un diagnostic tardif [29]. Il est fréquemment identifié par le biais d'une masse mal définie, volumineuse et difficile à palper [1,2]. Dans une étude de Cao et al. [30], la tumeur a été découverte par autopalpation dans 84,9% des cas, par écoulement mamelonnaire dans 1,9%, et 13,2% des patientes présentaient uniquement des microcalcifications à la mammographie. Selon IDHAJOUR [31], l'autopalpation d'une masse mammaire était la raison la plus fréquente de consultation, avec un taux de 74,4%. De manière similaire, Bergaoui [10] a rapporté un taux de 83,33%. Dans cette étude, l'autopalpation d'une masse mammaire était la méthode de découverte la plus fréquente du CLI, représentant 82,5%, en accord avec la littérature.



Figure 27 : L'autopalpation d'un nodule du sein selon les différentes séries

La plupart des sociétés savantes et des autorités de santé publique considèrent que l'équilibre entre les avantages et les risques penche en faveur du dépistage du cancer du sein et recommandent un dépistage systématique par mammographie pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. La détection précoce par le dépistage reste la méthode la plus cruciale pour lutter contre le cancer du sein. Par conséquent, le diagnostic du carcinome in situ ou de l'hyperplasie mammaire atypique devient de plus en plus fréquent, attribuable à une consultation précoce pour des signes cliniques auparavant négligés et à une augmentation des examens de dépistage.

C. Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :

Dans la série présentée, une prépondérance du cancer du sein du côté gauche, en particulier dans le quadrant supéro-externe (QSE), a été notée, en accord avec les données de la littérature. Le CLI est connu pour être fréquemment bilatéral par rapport à d'autres types de cancer du sein, soit simultanément, soit séquentiellement. Plusieurs auteurs ont observé une incidence élevée de tumeurs controlatérales chez les patientes atteintes de CLI. Selon Arpino et al. [3], un cancer du sein controlatéral a été trouvé dans 20,9% des cas de CLI par rapport à 11,2% dans le carcinome canalaire infiltrant (CCI). Dans la série actuelle, une implication bilatérale a été observée chez 2 patientes, soit 5%.

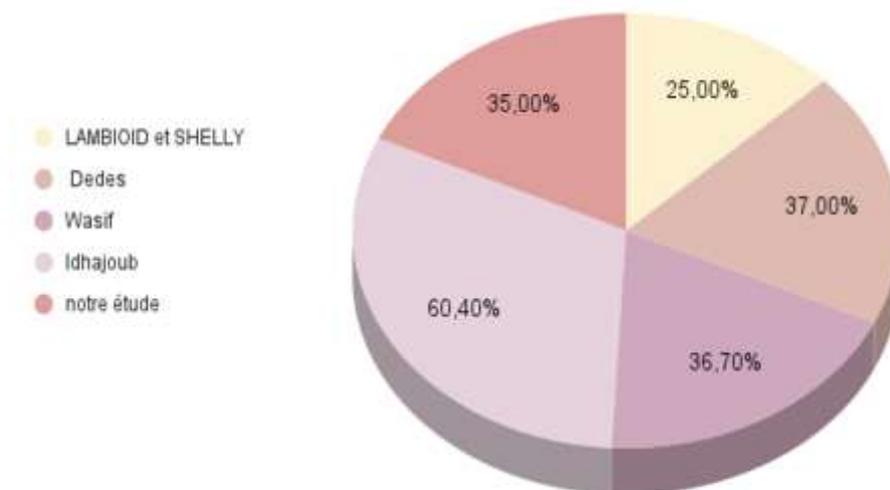


Figure 28 : la topographie de la tumeur selon les différentes études

En termes de taille de la tumeur, le carcinome lobulaire infiltrant se caractérise par des tailles tumorales plus importantes au moment du diagnostic. Cela peut être attribué à une réaction stromale moins prononcée voire absente, conduisant à une infiltration insidieuse de la glande mammaire sans la formation d'une masse tumorale, rendant la lésion impalpable et invisible, tant cliniquement que sur la mammographie [3, 39]. De nombreux auteurs ont observé des tailles tumorales plus importantes au moment du diagnostic pour les carcinomes lobulaires par rapport aux carcinomes canalaire. Arpino et al. [3] ont analysé 4 140 cas de CLI et 45 169 cas de CCI, avec 54% des patientes atteintes de CLI ayant des tailles tumorales supérieures à 2 cm, par rapport à 49% des patientes atteintes de CCI. Parmi elles, 14% des patientes atteintes de CLI avaient des tailles tumorales dépassant 5 cm, contre seulement 9% des patientes atteintes de CCI. Les résultats de l'étude de Pestalozzi [40] s'alignent sur ceux d'Arpino, avec une taille

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

de tumeur supérieure à 2 cm retrouvée dans 55,1% des cas. Selon IDHAJOUR, 65% des patientes avaient des tailles tumorales entre 2 et 5 cm, tandis que les tailles > 5 cm représentaient 24%. Dans l'étude actuelle, 45% des patientes avaient des tailles tumorales entre 2 et 5 cm, tandis que les tailles > 5 cm représentaient 30%.

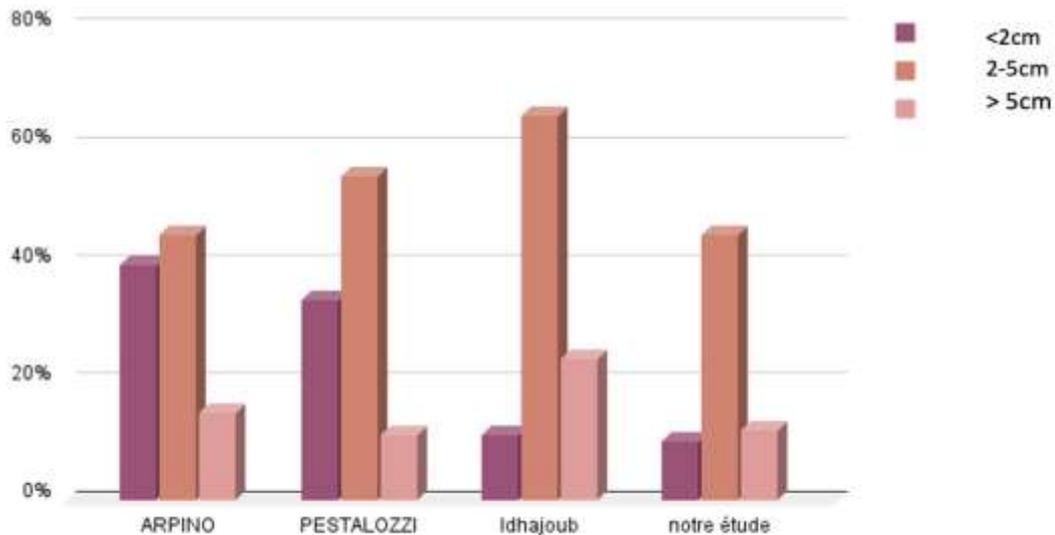
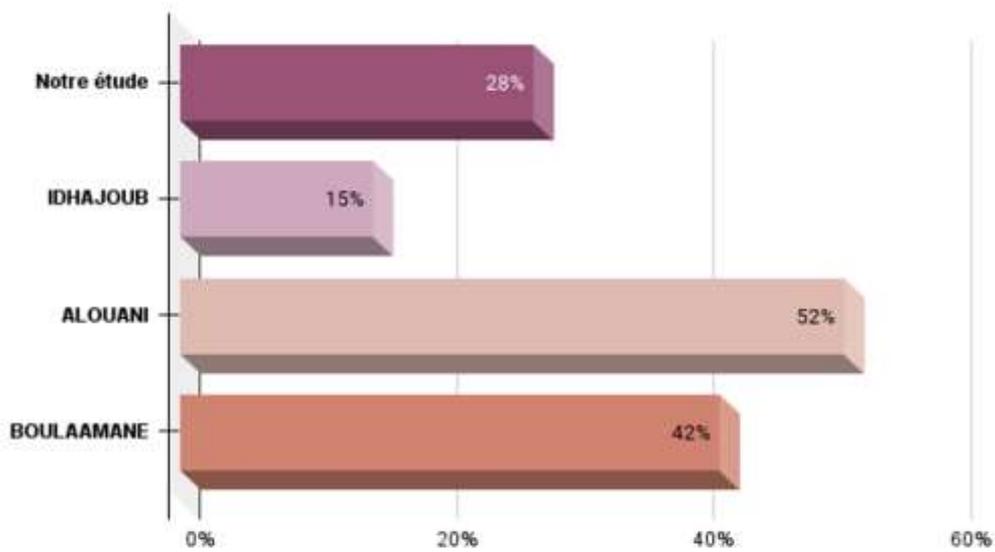


Figure 29 : Taille du nodule dans les différentes séries.

L'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires est considérée comme l'un des principaux facteurs prédictifs de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein invasif. La survie tend à diminuer avec le nombre croissant de métastases ganglionnaires. Le nombre de ganglions lymphatiques affectés est également crucial dans la prise de décision concernant le traitement adjuvant. Bien que les carcinomes lobulaires infiltrants aient tendance à être diagnostiqués à un stade plus avancé que les carcinomes canalaire infiltrants, et malgré leur taille plus importante, il a été noté que le taux d'atteinte ganglionnaire est similaire, voire légèrement inférieur, par rapport à celui du carcinome canalaire infiltrant [3, 41, 42]. Selon BOULAAMANE et ALOUANI [44, 43], l'adénopathie axillaire homolatérale (N+) a été trouvée dans 42% et 51,66% des cas, respectivement. Cependant, selon IDHAJOUR [31], ce taux était d'environ 15%. Dans l'étude actuelle, l'examen des zones ganglionnaires a identifié une adénopathie axillaire homolatérale mobile chez 27,5% des patientes.



**Figure 30 : Atteinte ganglionnaire dans les différentes séries.
(ADP axillaires homolatérales)**

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

A. Écho-mammographie :

La mammographie est un examen crucial recommandé en présence de symptômes cliniques. Plusieurs études ont évalué le rôle de la mammographie dans le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) [45, 46, 47, 48]. Toutes ces études ont rapporté la difficulté distinctive de détecter cette variété histologique, rendant le dépistage mammographique plus incertain. Nous avons mentionné que la sensibilité de la mammographie pour le carcinome lobulaire du sein varie entre 57% et 81% [45, 49, 50], avec des taux de faux négatifs généralement fluctuant dans la littérature entre 19% et 43% [46, 51, 52]. Cela a suscité un intérêt pour des modalités d'imagerie alternatives telles que l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique, la tomosynthèse et l'imagerie moléculaire ciblée [53]. Les caractéristiques les plus couramment rencontrées incluent une masse spiculée avec un centre dense, une masse spiculée avec un centre non dense, une distorsion architecturale isolée, une asymétrie focale de densité, une multifocalité et des microcalcifications.

L'échographie est un examen complémentaire essentiel à la mammographie et à l'évaluation clinique pour l'évaluation des lésions mammaires. Elle contribue à améliorer le diagnostic en montrant une masse tumorale ou une lésion suspecte et permet des biopsies échoguidées et des aspirations pour améliorer la précision diagnostique. La sensibilité de

l'échographie pour la détection des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) est meilleure que celle de la mammographie, avec une sensibilité variant de 68% à 98%. Cependant, le taux de faux négatifs peut atteindre 12% [60].

Dans notre série, une échographie mammaire a été réalisée en complément de la mammographie pour toutes les patientes. Elle a révélé des images hypoéchogènes et hétérogènes avec des contours indistincts, ainsi que des signes d'atténuation dans 90% des cas. Des microcalcifications ont été trouvées dans 12,5% des cas, et un épaissement de la peau a été observé dans 17,5% des cas. L'échographie joue également un rôle vital dans le diagnostic préopératoire des ganglions lymphatiques axillaires en identifiant les ganglions lymphatiques présentant des caractéristiques morphologiques suspectes. Dans notre étude, l'échographie a détecté des ganglions lymphatiques axillaires dans 17 cas, représentant 42,5%.

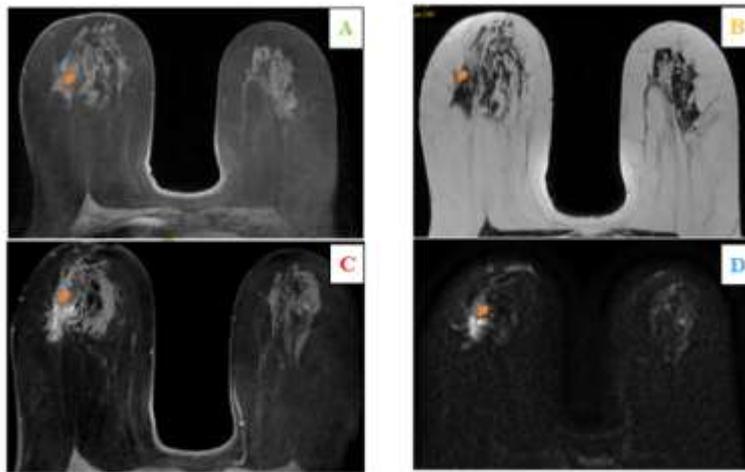


Échographie mammaire montrant une masse importante, mal définie, spiculée, très hypoéchogène dans le quadrant supéro-externe (QSE) du sein droit, classée comme ACR5

B. Imagerie par résonance magnétique :

Dans des occasions plus rares, en l'absence de certitude quant à la présence d'une anomalie dans les deux examens précédents, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire peut être proposée. L'IRM peut être utile pour différencier les anomalies bénignes des anomalies malignes. Il s'agit d'une technique validée dans l'évaluation de l'extension du cancer du sein, à la recherche de multicentricité et de bilatéralité, ou pour mesurer la taille d'une tumeur mal définie à la mammographie. Les caractéristiques uniques du carcinome lobulaire infiltrant font de l'IRM un choix prometteur à cet égard. L'étude de Gest visait à déterminer les

divergences entre les tailles mesurées à l'aide de l'IRM mammaire et la taille histologique des lésions de CLI. Les résultats ont montré que si une différence numérique de 5 mm ou plus était prise entre les tailles mesurées à l'IRM et histologiquement, comme dans le travail de McGhan LJ et al., 45% des mesures par IRM étaient concordantes avec les résultats histologiques, 24,8% étaient sous-estimées et 30,5% étaient surestimées. Dans votre étude, l'IRM a été réalisée chez 7 patientes et a identifié des masses tissulaires suspectes dans tous ces cas.



IRM mammaire montrant une masse tissulaire dans le quadrant supéro-externe (QSE) du sein droit avec des contours irréguliers, décrite comme une faible intensité de signal sur T1 FAST SAT, un signal intermédiaire sur T2, une amélioration tardive après injection de contraste, et une diffusion restreinte, correspondant à la masse précédemment décrite à l'échographie, classée comme ACR5

C. Angio-mammographie double énergie ou mammographie spectrale :

Parmi les nouvelles techniques d'imagerie, l'angiomammographie, ou mammographie numérique avec injection d'un agent de contraste à base d'iode, peut avoir une place dans l'évaluation du cancer du sein. Le principe est celui d'un examen d'imagerie avec injection de produit de contraste pour détecter une néo-angiogenèse tumorale [70]. Les avantages de cette technique comprennent un temps d'examen très court (6 à 7 minutes), une analyse d'image facile et rapide, une comparaison facile avec la mammographie, et la possibilité de réaliser l'examen immédiatement après la mammographie-échographie et un accès facilité par rapport à l'IRM.

D. Classifications des imageries :

Dans notre étude, une classification du Collège américain de radiologie (ACR) a été utilisée pour classer les images de mammographie en fonction de leur niveau de suspicion pathologique. Cette classification comprend six degrés classés de 1 à 6 selon la probabilité de malignité. Elle est complétée par d'autres techniques comme l'échographie, l'échantillonnage guidé, et éventuellement l'IRM en raison de sa spécificité modérée. Le but de cette classification était de décrire l'imagerie du sein (mammographie, mais aussi échographie et IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect, et de déterminer l'apport des autres examens complémentaires après mammographie. Mais le principal objectif était une standardisation de la conduite à tenir devant chaque aspect mammographique.

E. Biopsie mammaire :

Les biopsies mammaires guidées par échographie peuvent être réalisées à l'aide d'un pistolet automatique (microbiopsie) ou d'un système à aspiration sous vide (macrobiopsies). Elles servent d'alternative aux biopsies diagnostiques chirurgicales, confirmant la nature bénigne d'une lésion subclinique ou caractérisant pleinement une lésion maligne. Ces biopsies font partie intégrante de la stratégie pré-thérapeutique, contribuant à la planification du traitement [72].

Les indications de ces procédures de prélèvement percutané sont basées sur la classification ACR recommandée par l'ANAES. La majorité des indications concernent les anomalies classées ACR 4. Les biopsies réalisées pour les images classées ACR 5 deviennent plus fréquentes dans le cadre d'une stratégie d'optimisation de la prise en charge thérapeutique. La catégorie ACR 3 pose le plus de problèmes d'interprétation en pratique [76]. Les séries récentes dans la littérature montrent que cette technique a une sensibilité allant de 92% à 100% et une spécificité de 95% à 100% [73].

La sensibilité et la spécificité augmentent avec le calibre de l'aiguille (14G et 11G), la longueur de tir (dans le cas de la microbiopsie automatique), le nombre d'échantillons, la guidance échographique par rapport à la guidance stéréotaxique, pour les nodules solides par rapport aux microcalcifications, et avec les macrobiopsies (10 ou 11G) par rapport aux microbiopsies (14G).

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Les biopsies guidées précédemment augmentent la valeur prédictive positive des biopsies chirurgicales au-delà de 50%. Elles améliorent également la qualité de l'excision et augmentent significativement le taux de cas où les marges chirurgicales sont claires dès le départ et ne nécessitent pas de chirurgie supplémentaire. Dans votre série, une biopsie mammaire a été réalisée chez toutes les patientes.



Plateau d'équipement pour les microbiopsies.

Macrobiopsie guidée à l'aide d'un pistolet automatique.

IV. **BILAN D'EXTENSION :**

La caractéristique unique du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) réside dans son schéma de propagation métastatique. Selon Chann et al [77], le CLI peut se propager à des sites inhabituels tels que le péritoine, le rétropéritoine et les viscères creux. Le CLI se caractérise par une infiltration diffuse de ces organes, similaire aux lymphomes. Ces sites métastatiques particuliers sont généralement observés à un stade avancé et peuvent passer inaperçus cliniquement [77]. L'objectif de cette évaluation est de détecter des métastases qui pourraient influencer l'approche thérapeutique. Dans le CLI, les formes métastatiques de novo sont rares. Selon Fondriner et al. [78], les formes métastatiques de novo ont été trouvées dans 0,5% des cas. Dans la série de Bergaoui [10], un seul patient présentait une maladie métastatique (localisation hépatique), ce qui représentait 3,33%. Dans votre série, des métastases au moment du diagnostic ont été trouvées chez 2 patients.

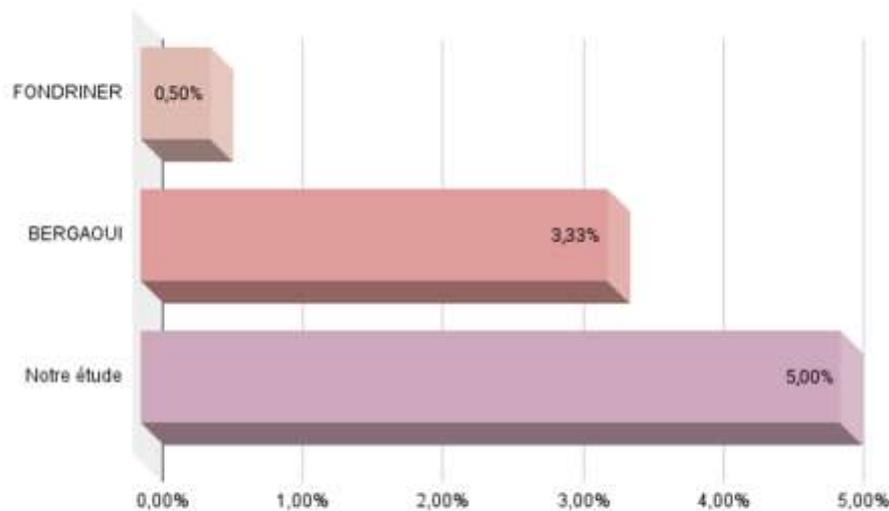


Figure 31 : Les formes métastatiques d'emblée selon les différentes séries

A. **Examen clinique :**

L'examen clinique est crucial pour évaluer à la fois l'extension locale et générale. L'examen locorégional recherche la fixation tumorale en profondeur (pectorale) en utilisant la manœuvre de TILLAUX, la fixation à la superficie (cutanée), l'atteinte du sein controlatéral, l'adénopathie axillaire et ses caractéristiques, ainsi que la présence de signes inflammatoires.

B. Imagerie :

Le bilan de stadification, selon la version 2013 des LIGNES DIRECTRICES DU NCCN, comprend la scintigraphie osseuse, l'échographie hépatique pour identifier les lésions focales, et la radiographie thoracique standard pour révéler des lésions médiastinales, pulmonaires, pleurales ou pariétales. Ces examens initiaux visent à identifier une éventuelle propagation métastatique [79].

Des investigations ultérieures telles que les scanners thoraco-abdominaux, la scintigraphie osseuse, ainsi que la TEP-TDM au FDG, peuvent également être indiquées pour rechercher des métastases qui pourraient influencer l'approche thérapeutique.

Les métastases hépatiques sont diagnostiquées par échographie, scanners et biopsies guidées lorsque des lésions isolées sont découvertes en raison des faux positifs fréquents de l'échographie [80]. Les métastases pleuro-pulmonaires sont identifiées par radiographie thoracique. La tomodensitométrie thoracique est plus sensible pour les petites lésions [80]. Les métastases osseuses sont détectées par scintigraphie osseuse, qui est la méthode d'imagerie la plus sensible, éventuellement complétée par des radiographies standard. L'IRM et la biopsie osseuse entrent en jeu comme deuxième option, la première étant utilisée pour clarifier l'étendue d'une lésion osseuse et ses complications potentielles (compression médullaire), et la seconde pour diagnostiquer des lésions isolées [80].

C. Marqueurs tumoraux :

Le dépistage biologique ne peut être efficace que si le marqueur peut détecter la maladie à un stade curable chez des individus asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA15-3, qui n'est élevé que dans 30% des cas au moment du diagnostic et ne peut pas être utilisé à des fins de dépistage.

En raison de sa faible sensibilité, le CA 15-3 n'est pas un outil fiable pour diagnostiquer biologiquement le carcinome lobulaire du sein. Il n'est pas utile dans le diagnostic et le suivi des carcinomes lobulaires in situ, mais il a une pertinence dans le suivi postopératoire des carcinomes lobulaires invasifs.

Le niveau initial de CA 15-3 avant tout traitement sert de valeur de référence essentielle pour le suivi ultérieur. Par conséquent, le niveau initial de CA 15-3 est un facteur pronostique reconnu.

Le risque de métastases ultérieures est de 67% pour les patients avec un niveau initial supérieur à 30 kU/L, de 83% pour un niveau dépassant 40 kU/L, et une valeur initiale dépassant 50 kU/L devrait inciter à rechercher d'éventuelles métastases [81].

V. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :

L'approche actuelle des décisions de traitement adjuvant pour le cancer du sein repose sur la classification moléculaire des tumeurs. Ces décisions prennent en compte divers facteurs moléculaires, les comorbidités potentielles et les préférences des patients, déterminant ainsi la nécessité de la chimiothérapie adjuvante et ses spécificités. La Conférence de Saint-Gall en 2011 a recommandé divers traitements systémiques basés sur la classification moléculaire. Il existe cinq sous-types distincts :

- Luminal A : Ce sous-type présente une forte expression des récepteurs d'œstrogènes et de progestérone tout en étant négatif pour HER2. Il présente également une positivité pour les cytokératines luminales (8, 18, 19) et une expression du gène GATA3, avec une faible expression génique liée à la prolifération. Les tumeurs de type Luminal A ont les meilleurs résultats cliniques et un pronostic favorable. Elles bénéficient d'une monothérapie hormonale.
- Luminal B : Similaire au Luminal A sur le plan immunohistochimique mais avec une expression réduite des récepteurs d'œstrogènes, une surexpression de HER2 et une expression génique liée à la prolifération plus élevée. La prolifération accrue dans ce sous-type conduit à un risque de récurrence relativement plus élevé par rapport à Luminal A. Les tumeurs de type Luminal B, étant hormonosensibles, peuvent également nécessiter une chimiothérapie en plus d'une hormonothérapie, et elles sont candidates au traitement par trastuzumab.
- Sous-type HER-2 : Caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplification ErbB2 (en particulier GRB7) et une absence de récepteurs d'œstrogènes. Il présente également une expression élevée de gènes liés à la prolifération et une

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

positivité pour la p53. Ce sous-type est associé à un mauvais pronostic et à une résistance à la thérapie hormonale, en particulier au tamoxifène.

- Sous-type basal : Correspond aux tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux et de HER2 (appelées "triple-négatif"). Ces tumeurs doivent exprimer d'autres marqueurs basaux, tels que les cytokératines de poids moléculaire élevé (5, 6, 14, 17), l'EGFR ou le Ckit. Elles sont généralement mutées pour la p53 et ont le pronostic le moins favorable, touchant souvent les femmes plus jeunes avec un pic de risque de récurrence au cours des deux premières années.
- Sous-type normal : Ce sous-type est considéré comme artificiel, résultant de la contamination des échantillons tumoraux par des tissus mammaires normaux, et il n'est pas utilisé cliniquement.

Dans la série discutée, le sous-type Luminal A était le plus courant, représentant 33%, suivi du sous-type Luminal B à 26%, en accord avec la majorité des résultats de séries.

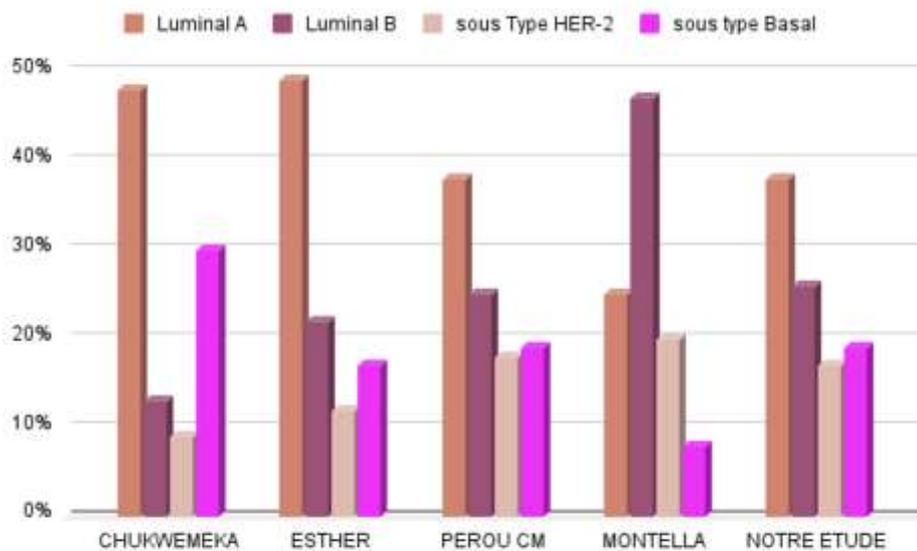


Figure 32 : Comparaison des sous types moléculaires chez la femme atteinte du cancer du sein entre les séries

VI. TRAITEMENT :

A. Buts :

Le traitement du carcinome lobulaire du sein est déterminé par une approche multidisciplinaire, impliquant divers professionnels de la santé [82]. Les objectifs principaux du traitement comprennent l'obtention d'une forte probabilité de guérison, une survie prolongée sans récurrence, des résultats esthétiques satisfaisants et des résultats économiques [82].

B. Modalités thérapeutiques :

a. Chirurgie :

L'intervention chirurgicale est généralement la première étape du traitement du carcinome lobulaire du sein, et diverses techniques sont utilisées en fonction des caractéristiques de la tumeur [83]. Il existe deux options chirurgicales pour le carcinome lobulaire du sein : la tumorectomie (conservatrice) et la mastectomie (radicale), ainsi que la dissection des ganglions lymphatiques axillaires ou la biopsie du ganglion sentinelle [83].

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de facteurs tels que la tumeur elle-même et la convenance du patient [83]. Bien que le traitement conservateur soit accepté pour la plupart des cancers du sein à un stade précoce, il est souvent remis en question pour les carcinomes lobulaires invasifs en raison de particularités histologiques et cliniques [39, 127]. Certaines études suggèrent que le traitement conservateur convient uniquement aux patients sans caractéristiques spécifiques telles que la taille de la tumeur, l'invasion lymphovasculaire, la multifocalité ou le jeune âge [128]. Bien que certaines études aient indiqué un risque plus élevé de récurrence locale avec un traitement conservateur, des recherches récentes n'ont pas trouvé de différence significative dans les taux de récurrence locale entre le traitement conservateur et la mastectomie [139, 140].

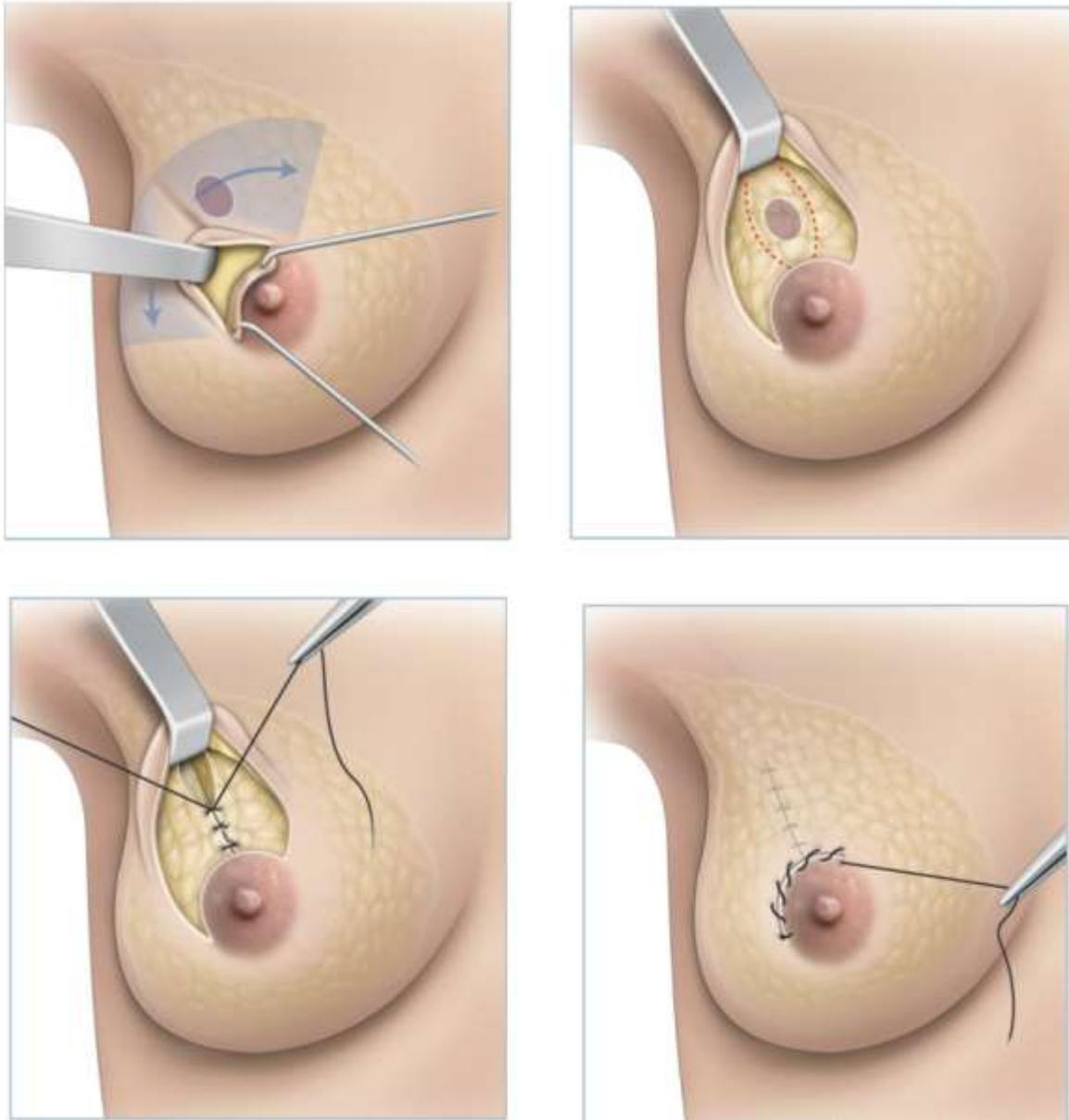


Figure 34 : Les étapes de la tumorectomie



Figure 33 : Pièce opératoire de Patey sur cancer du sein

Le curage axillaire joue un rôle essentiel dans la stadification du cancer du sein et est cruciale pour le contrôle local. C'est un élément primordial pour le contrôle locorégional, il a donc un intérêt pronostique et thérapeutique. Le curage axillaire en monobloc est la technique de référence. En cas de traitement conservateur, l'incision est plus souvent séparée de celle de la tumorectomie [92]. L'identification et le retrait du ganglion lymphatique sentinelle sont également essentiels pour la stadification et la planification du traitement, avec des indications élargies s'étendant désormais aux tumeurs plus importantes et aux cas multifocaux [92].

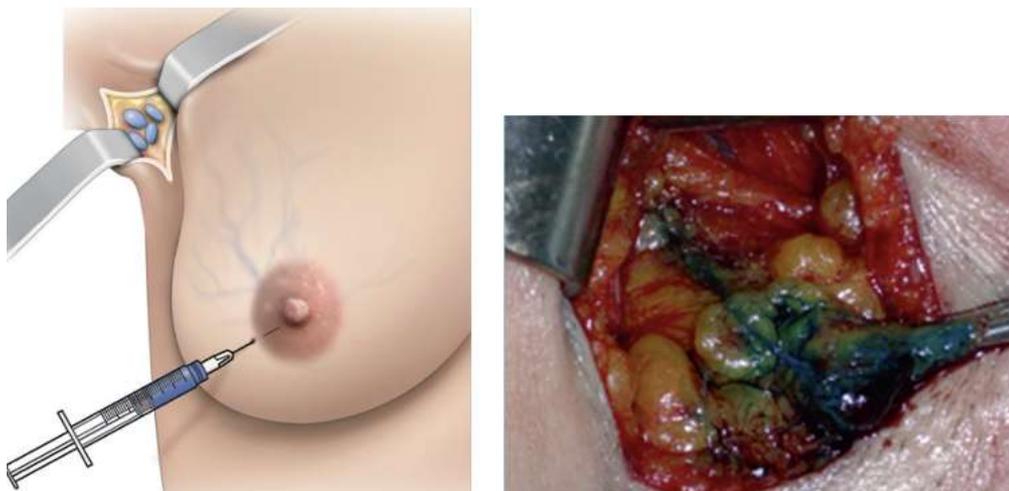
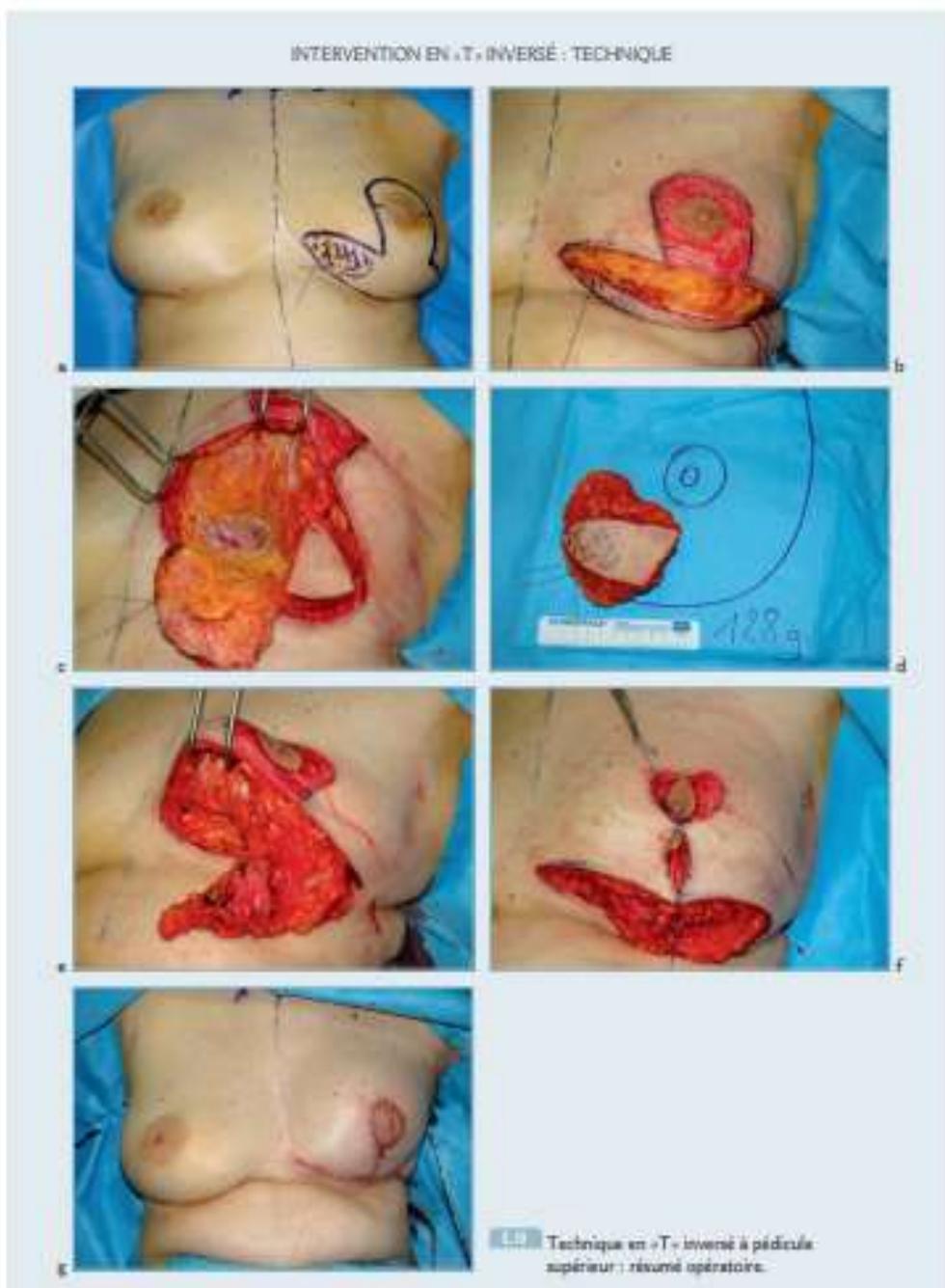


Figure 34 : *L'injection du colorant bleu breveté péri-aréolaire ou péri-tumoral permet la visualisation, après une période d'attente de 10 minutes, des ganglions lymphatiques sentinelles colorés en bleu.*

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

La chirurgie oncoplastique, une combinaison de techniques de chirurgie plastique et de traitement du cancer du sein, permet une approche plus conservatrice et des résultats esthétiques améliorés. Elle avait débuté par l'utilisation des techniques de réduction en « T » inversé à pédicule supérieur pour les tumeurs des quadrants inférieurs dont on connaissait les déformations fréquentes après radiothérapie. Ces techniques permettaient de traiter des tumeurs plus volumineuses avec des bonnes marges d'exérèse et un résultat esthétique de bonne qualité. Progressivement, de nouvelles techniques ont été utilisées pour s'adapter à chaque localisation tumorale, au volume mammaire, à la forme et au degré de ptose du sein.



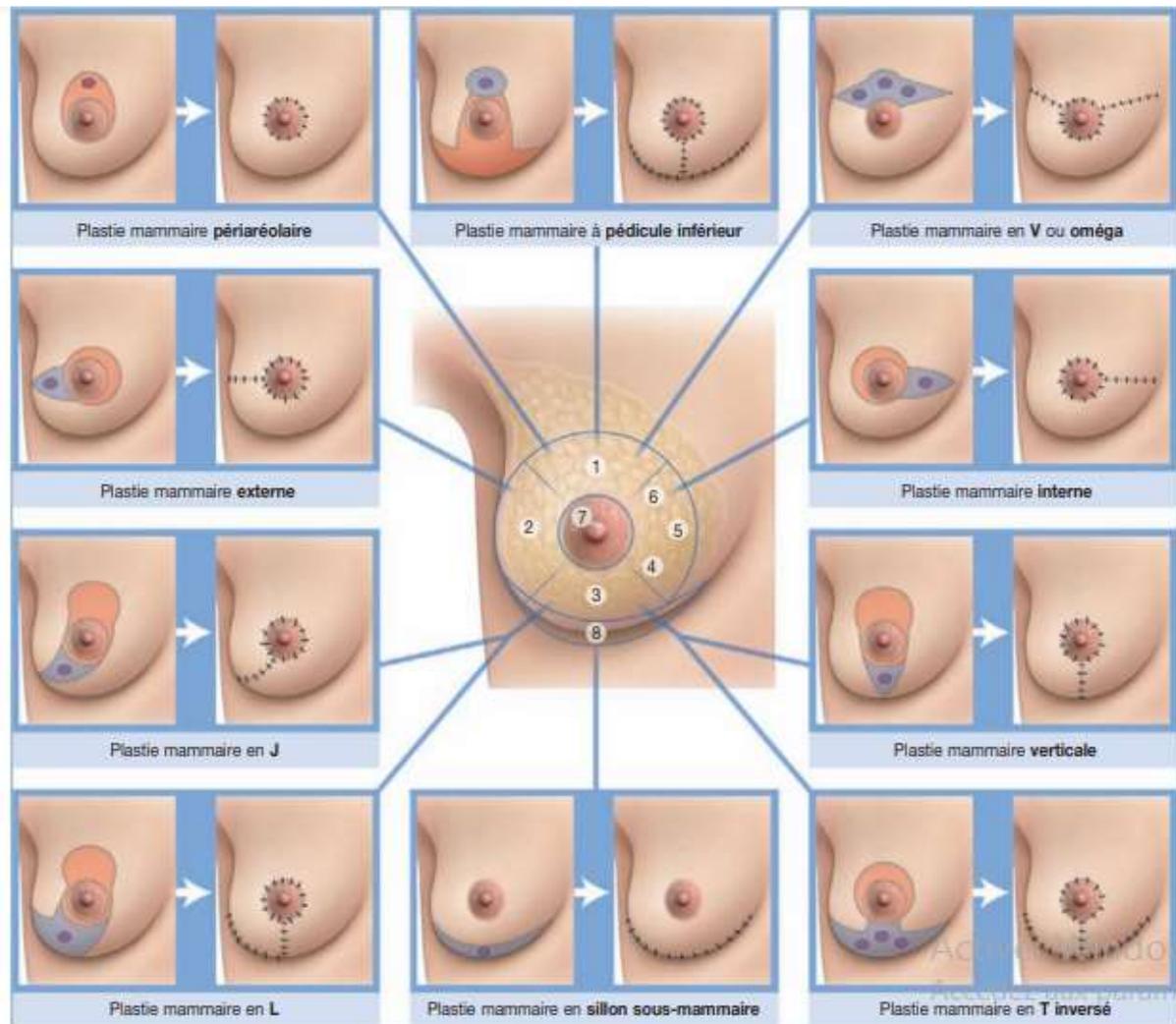


Figure 36 : techniques de chirurgie oncoplastique

b. Radiothérapie :

Dans le carcinome lobulaire du sein, la radiothérapie est un élément essentiel de la prise en charge. Elle joue un rôle fondamental 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 récurrences locales in situ et infiltrantes [100, 101]. Dans le cadre d'un traitement conservateur ou après mastectomie, chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, la radiothérapie adjuvante contribue à l'amélioration non seulement le taux de contrôle local mais aussi celui de survie. Le bénéfice sur le taux de survie atteint en valeur absolue 5 %. A noter que celui de la chimiothérapie adjuvante est de 10 % avant 50 ans et 3 % après 50 ans [143]. La radiothérapie postopératoire diminue significativement le risque de récurrence locale [144]. Après chirurgie conservatrice, quel qu'en soit le type, tumorectomie ou quadrantéctomie,

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 [145]. Dans l'étude de Diepenmaat et al. [144] 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 prouve que le traitement par mastectomie et radiothérapie est une combinaison très efficace pour atteindre le contrôle local des CLI. L'irradiation doit comprendre 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 en rapport avec la 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 [144]. 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. 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.

c. Chimiothérapie :

La chimiothérapie néoadjuvante correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). Elle s'est progressivement imposée dans le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou inflammatoire [106, 107] afin d'améliorer le contrôle local et la survie en comparaison à un traitement local exclusif. Le taux de réponse complète après chimiothérapie néoadjuvante est plus bas en cas de carcinome lobulaire infiltrant qu'en cas de cancer canalaire infiltrant, alors que le taux de survie globale et de survie sans récurrence est plus élevé [146]. La chimiothérapie néo-adjuvante ne permet pas d'obtenir plus de traitement conservateur dans cette population. Hors le seul bénéfice démontré pour les patientes d'une chimiothérapie néo-adjuvante est

l'augmentation des chances de conservation mammaire. Les indications de chimiothérapie néo-adjuvante en routine sont l'amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie (triple négative, Her2+, atteinte ganglionnaire prouvée ou prolifération élevée). Le carcinome lobulaire infiltrant répond rarement à ces critères et les indications de chimiothérapie dans le carcinome lobulaire infiltrant sont très limitées. Le carcinome lobulaire infiltrant correspond à 7 à 8 % des indications de chimiothérapie néo-adjuvante [147—148]. Dans notre série, la chimiothérapie néo adjuvante était prescrite chez 13 patientes

Les études ont démontré que la chimiothérapie adjuvante diminue significativement le risque de récurrence et de décès par carcinome lobulaire du sein, quels que soient l'âge, le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux ou le statut ménopausique (110, 111, 112). Cependant, le bénéfice en survie est proportionnel au risque de récurrence et diminue au fur et à mesure que l'âge augmente. Une étude a démontré que le CLI répond moins à la chimiothérapie par rapport au CCI. Cette faible chimio sensibilité est expliquée par le profil immunohistochimie particulier du CLI. 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, ce qui pourrait expliquer cette chimiorésistance selon Mathieu et al [149]. Toujours dans l'étude de M.-C. Mathieu et al. [149], 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 chimio sensibilité est encore débattue dans la littérature. Par ailleurs, la relation entre l'activité mitotique et la chimio sensibilité 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 [150, 151]

d. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie constitue une étape incontournable dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein exprimant les récepteurs aux œstrogènes, en assurant une privation œstrogénique la plus complète possible [117]. Les patientes atteintes d'un CLI sont plus souvent 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 un choix de traitement

intéressant pour les patientes atteintes de CLI [152]. Dans la littérature, plus de 90% des CLI possèdent des récepteurs hormonaux positifs, alors que seulement 5-14% des CLI sont cliniquement HER2-positif [153]. 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 leurs bios marqueurs favorables. Malgré la discordance qui existe entre les biomarqueurs du CLI et sa réponse à l'hormonothérapie, observée depuis plus de 25ans [154], très peu d'auteurs ont étudié l'efficacité de l'hormonothérapie dans le CLI, parmi eux Pestalozzi et al. [40] 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. Rakha et al. [155] ont retrouvé des résultats similaires à ceux présentés par Pestalozzi et al. (58). 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, [40,155] 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.

e. Thérapie ciblée :

Le trastuzumab a révolutionné la prise en charge des patientes présentant un cancer mammaire HER2+, en permettant un gain majeur en termes de survie [122]. Le Trastuzumab adjuvant diminue le risque de rechute dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais, Il améliore également le devenir des cancers du sein HER2+ en situation métastatique et en néo adjuvant [123]. Actuellement, le CLI constitue un challenge thérapeutique, vu la réponse des CLI, plus faible que prévu, à la chimiothérapie néo adjuvante [149]. D'où la nécessité de développer d'autres options thérapeutiques, basées sur les caractéristiques moléculaires des CLI, afin de développer des thérapies ciblées efficaces pour ce type histologique. Les études sur la thérapie ciblée dans le

CLI se sont intéressées au FGFR1 notamment l'étude de REIS-FILHO, JS et al qui a identifié une amplification du FGFR1, en suggérant l'étude de nouvelles molécules ou anticorps dirigés contre le FGFR1 en tant que cible thérapeutique potentielle des CLI. [157]. Une étude récente a conclu, que les cancers du sein canauxaires ou lobulaire peuvent être gérés de la même manière, et le sous-type histologique (lobulaire ou canalaire) ne devrait pas être un facteur dans la prise de décision thérapeutique en sachant que ce n'est pas un facteur pronostique pour la survie globale.

VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

A. Facteurs cliniques :

En ce qui concerne les facteurs pronostiques, l'âge est un facteur pronostique significatif pour le cancer du sein. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se produit généralement chez les femmes plus âgées, impactant leur survie car les patients plus âgés ont une espérance de vie plus courte [32, 3]. À l'inverse, un jeune âge, en particulier chez les femmes de moins de 35 ans, est corrélé à un pronostic défavorable. Cela est dû à une prolifération tumorale plus rapide, à un grade histologique élevé, à une atteinte ganglionnaire, à des embolies vasculaires plus fréquents et souvent à des récepteurs d'œstrogènes négatifs [158].

Le pronostic est meilleur pour les formes localisées par rapport aux formes avancées. La taille de la tumeur, le paramètre principal dans la classification TNM, est directement liée au statut métastatique au moment du diagnostic et à la survie à 5 ans. Au moment du diagnostic, les carcinomes lobulaires sont généralement plus grands que les carcinomes canauxaires, avec un pourcentage plus élevé de lésions de type T3. Par conséquent, leur période de latence est probablement plus longue [158]. Environ 18% des tumeurs lobulaires infiltrantes et 13% des tumeurs canauxaires sont détectées au stade II (T2N0) [105]. Certains chercheurs ont supposé que les carcinomes lobulaires présentent un comportement moins agressif que les carcinomes canauxaires [36,159]. Étant donné la faible incidence de métastases ganglionnaires dans le CLI, le stade a tendance à progresser du stade I au stade II principalement en raison de la taille de la tumeur (T2 ou plus grande) [160]. MORENO-ELOLA et al. [187] ont observé un faible pourcentage de métastases ganglionnaires axillaires dans les carcinomes lobulaires (32%) par rapport aux carcinomes canauxaires (37%), malgré une taille de tumeur plus grande, indiquant aucune corrélation entre la taille de la tumeur (T) et l'invasion axillaire (N). La littérature

rapporte un taux de positivité de 2 ganglions lymphatiques pour le carcinome lobulaire et de 4,5 pour le carcinome canalaire au stade III [36, 161].

En conclusion, le statut des ganglions lymphatiques axillaires semble exercer une influence plus importante que la taille de la tumeur dans l'évaluation pronostique du carcinome lobulaire infiltrant du sein. Cette dernière semble être secondaire [46, 162].

B. Facteurs histologiques :

L'identification de la variante histologique est un élément prédictif important dans l'évaluation du pronostic des carcinomes lobulaires infiltrants. Une analyse détaillée des sous-types histologiques de cette maladie a montré que la variante classique est associée à un pronostic plus favorable. Orvieto E et al. [163] ont évalué l'impact pronostique des sous-types histologiques dans une série de 530 patients atteints de carcinome lobulaire infiltrant. Ils ont constaté une augmentation des métastases à distance et une diminution de la survie globale chez les patients avec n'importe quelle variante histologique du carcinome lobulaire infiltrant par rapport à ceux diagnostiqués avec la variante classique. Le pronostic défavorable de certaines variantes histopathologiques du carcinome lobulaire infiltrant avait déjà été identifié par d'autres auteurs, bien que basé sur un nombre limité de cas [32, 164]. L'étude de Du Toit et al. [165], portant sur les cinq sous-types de carcinome lobulaire infiltrant (classique, tubulolobulaire, solide, alvéolaire ou mixte), est conforme à des recherches antérieures, révélant une différence significative dans les taux de survie entre les variantes tubulolobulaire et solide. La variante tubulolobulaire avait le meilleur pronostic parmi tous les autres sous-types de carcinome lobulaire infiltrant étudiés, et peut-être même parmi les cancers du sein en général. Cependant, la variante solide avait le pire pronostic.

En 2012, Lorfida M et al. [166] ont étudié une série de 981 carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) du sein diagnostiqués à l'Institut européen d'oncologie entre 1994 et 2005. Les sous-types solide et mixte ont montré une différence statistiquement significative, avec un pronostic défavorable par rapport au CLI classique. Selon des études récentes, la variante pléomorphe du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se caractérise par une agressivité particulière due à des changements cytologiques importants, une tendance accrue à l'invasion vasculaire péri-tumorale, des niveaux réduits d'expression des récepteurs hormonaux et une surexpression plus élevée du gène HER2 [163, 167, 168].

En conclusion, la sous-typage histopathologique du carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est cliniquement pertinent et fournit des informations précieuses pour la prise de décision thérapeutique, en particulier pour les variants du CLI présentant une agressivité particulièrement élevée.

La morphologie des cellules tumorales et le nombre mitotique varient considérablement d'une tumeur à l'autre, formant la base de divers systèmes de notation histopronostique. Toutes les études démontrent que le risque métastatique et la survie sont étroitement liés au grade du cancer du sein, quel que soit l'échelle de classification utilisée. Les tumeurs de grade plus élevé sont associées à un pronostic plus sombre. Par conséquent, le grade histopronostique est un facteur pronostique important et indépendant dans le cancer du sein, influençant significativement la survie globale [169]. Parmi les méthodes d'évaluation, le score Scarff-Bloom et Richardson (SBR) (voir Annexe 3) est fréquemment utilisé. Les tumeurs classées de haut grade SBR III sont considérées comme ayant un mauvais pronostic et sont fortement associées à un risque élevé de métastases vers des sites défavorables tels que le foie et les poumons [162]. La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) sont classés en grade 2 en raison d'un pléomorphisme nucléaire modéré et d'un faible taux mitotique [168,170]. Les formes classiques du CLI peuvent être classées en grade 1, tandis que les carcinomes lobulaires pléomorphes peuvent être classés en grade 3 s'il y a un nombre suffisant de figures mitotiques présentes [171]. Dans notre série, le taux de grade élevé SBR II est noté à 80%, suivi de SBR III à 10%, tous étant du type pléomorphe.

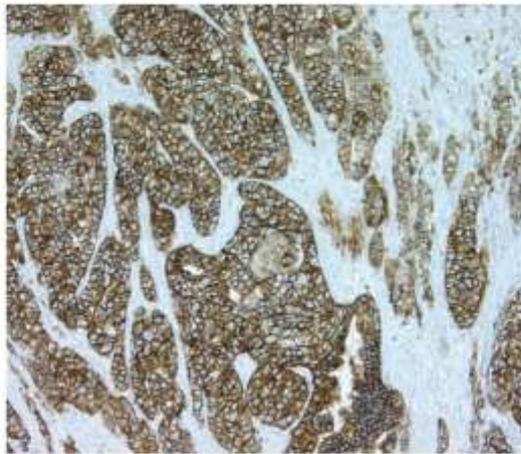
La stadification des ganglions lymphatiques axillaires fournit des informations pronostiques importantes [173]. De nombreuses études ont conclu que les patients avec des métastases locorégionales ont un pronostic plus sombre que ceux sans atteinte ganglionnaire. Le pronostic est également lié au nombre de ganglions lymphatiques impliqués ; plus il y a de ganglions impliqués, plus la survie est courte [172]. Mac Grogan et al. [174] ont rapporté que l'apparence uniforme des cellules tumorales dans le CLI, caractérisée par l'absence d'atypie cellulaire et un faible taux mitotique, rend la détection des cellules lobulaires cancéreuses dans les ganglions lymphatiques métastatiques plus difficile. L'atteinte ganglionnaire est alors sous-estimée pour ce type histologique, avec un taux élevé de faux négatifs, justifiant une utilisation plus fréquente de l'immunohistochimie en cas de doute [3]. Pour Fortunato et al. [4], le taux d'atteinte ganglionnaire dans le CLI était de 33%, tandis que dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire histologique (PN) était plus fréquente, avec un taux de 47% des cas.

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

La présence d'emboles vasculaires est un facteur pronostique défavorable. Chez les patients sans atteinte ganglionnaire, leur présence s'est avérée être un facteur de risque indépendant. De plus, leur présence favorise les métastases à distance et réduit le taux de survie [175]. De plus, la présence de ces emboles est également un facteur de risque de récurrence locale. De nombreux auteurs signalent la présence moins fréquente d'emboles vasculaires dans le CLI [7, 3, 176], ce qui peut être un facteur pronostique favorable pour ce type histologique. Dans notre étude, nous avons observé 9 cas d'emboles vasculaires, représentant 22,5% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature.

En examinant et en analysant les facteurs pronostiques immunohistochimiques des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI), il est possible de prédire l'évolution de la maladie et d'identifier les patients dont les tumeurs se manifesteront de manière agressive. Cette approche permet l'adoption de la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour chaque patient [177]. Les récepteurs hormonaux sont considérés comme des facteurs pronostiques, ces protéines intracellulaires se liant à l'œstrogène et à la progestérone étant essentielles pour que la tumeur soit sensible aux hormones. L'étude de la valeur pronostique des récepteurs de l'œstrogène (ER) montre un taux de récurrence plus élevé chez les patients ER négatifs par rapport aux patients ER positifs. Bien que la valeur pronostique des récepteurs de la progestérone (PR) ait été moins étudiée, plusieurs études ont montré une meilleure survie à 5 ans pour les tumeurs exprimant ce récepteur. Chez les patients sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone est associée à un meilleur pronostic que l'absence de l'un ou l'autre des récepteurs. De plus, ces récepteurs sont également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [178]. La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants présentent une expression élevée des récepteurs de l'œstrogène et de la progestérone, les rendant éligibles pour un traitement hormonal, qui peut également améliorer le pronostic de la maladie [3, 33, 179]. Dans la figure ci-dessous, nous comparons les taux de récepteurs hormonaux trouvés dans notre série aux données de la littérature [42, 33, 149, 3, 180, 41]. L'oncogène C-erbB-2, également connu sous le nom de HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), est une protéine située à la surface de la cellule et impliquée dans la régulation de la croissance cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression de HER2 peuvent contribuer à la transformation cellulaire par un mécanisme qui stimule la croissance cellulaire. L'amplification et/ou la surexpression du récepteur HER2 sont retrouvées dans 15 à 30% des cancers du sein. Plusieurs études ont montré que la présence de la surexpression et/ou de l'amplification de HER2 dans les cancers du sein est un signe de mauvais pronostic. Les

tumeurs qui surexpriment initialement HER2 ont tendance à être plus agressives, ont un potentiel métastatique plus élevé et sont moins sensibles aux traitements hormonaux et/ou chimiothérapeutiques [181]. Dans les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI), l'expression et/ou l'amplification du récepteur HER2 sont des événements rares. La variante pléomorphe des carcinomes lobulaires, en particulier de grade 3, est une exception à cette règle, avec une surexpression du récepteur HER2 [182].



**Figure 37 : Tumeur exprimant fortement
HER2 (Penault-Llorca et al., 2011).**

Selon ARPINO [3], seulement 5 à 10% des CLI présentaient une surexpression de la protéine HER2, affectant principalement les variantes de CLI. En revanche, LEE [176] a trouvé une surexpression de la protéine HER2 dans seulement 2,5% des cas. Dans notre étude, une surexpression de la protéine HER2 a été notée chez 30% des patients, la plupart ayant une forme variante de CLI, ce qui concorde avec les données de la littérature. Ki-67 est souvent utilisé en histopathologie pour évaluer le taux de prolifération cellulaire dans les tissus cancéreux. La quantité de Ki-67 détectée dans les cellules cancéreuses est souvent corrélée avec le taux de croissance de la tumeur et le pronostic de la maladie. Des niveaux élevés de Ki-67 peuvent indiquer une croissance tumorale plus rapide et un pronostic plus sombre. La valeur positive moyenne de Ki-67 dans les tumeurs du sein est de 15%, et ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs élevées de Ki-67, et il existe une forte corrélation entre l'expression de Ki-67 et la survie [167]. Pour les carcinomes lobulaires invasifs, l'indice de prolifération est généralement bas, ce qui est associé à une meilleure survie [183]. La protéine E-cadhérine est une protéine transmembranaire impliquée dans l'adhésion

cellulaire et agit comme un suppresseur de l'invasion. Elle a été identifiée comme un marqueur de différenciation fiable permettant de distinguer les carcinomes canalaire et lobulaire du sein. L'expression de la protéine E-cadhérine est généralement présente dans les carcinomes canalaire du sein mais absente dans les carcinomes lobulaires invasifs. Son absence est importante pour le diagnostic des carcinomes lobulaires, et l'utilisation de l'immunohistochimie pour E-cadhérine est utile en plus de l'histologie conventionnelle. Cependant, dans de rares cas de carcinomes canalaire peu différenciés (moins de 15%), l'expression d'E-cadhérine peut être absente. Dans de telles situations, d'autres caractéristiques morphologiques, telles que la formation de tubules, ainsi que des tests supplémentaires pour les récepteurs hormonaux et l'immunohistochimie, sont nécessaires pour confirmer le diagnostic du carcinome canalaire négatif pour E-cadhérine. Un anti-oncogène, situé sur le chromosome 17 en p13.1 et codant pour une phosphoprotéine nucléaire, a été identifié. Sa surexpression a été significativement associée à un risque accru de rechutes locales chez les femmes ayant subi une chirurgie conservatrice du sein sans radiothérapie. Selon JUNG [9] et ARPINO [3], les carcinomes invasifs avec une faible expression de la protéine P53 sont associés à un pronostic favorable.

VIII. PRONOSTIC :

A. Survie :

Dans la plupart des cas, les carcinomes lobulaires invasifs traités de manière optimale ont un résultat favorable [188]. MORENO-ELOLA et al. [187] ont mené une étude multidisciplinaire descriptive, à la fois rétrospective et prospective, dans divers centres, avec une population de 404 patients diagnostiqués d'un carcinome lobulaire infiltrant pur ou mixte. Dans cette étude, la survie globale était de 89,4% à 1 an, 86,1% à 2 ans, 81,8% à 4 ans, 77,2% à 6 ans, et enfin 65,5% à 8 ans. Le taux de survie globale à 10 ans était de 65%. MORENO-ELOLA et al. [187] ont conclu que le pronostic du carcinome lobulaire infiltrant du sein est favorable, avec un taux de survie de plus de 50% des patients après une durée de suivi de 17 ans. Des études supplémentaires sur ce sujet ont corroboré les résultats de MORENO-ELOLA et confirmé la tendance généralement favorable dans l'évolution des carcinomes lobulaires infiltrants [159, 189, 190, 191].

B. Récidive :

La récurrence locorégionale se produit lorsque le cancer invasif réapparaît dans le sein traité, les ganglions lymphatiques axillaires, supraclaviculaires, ou mammaires internes, avant ou en même temps que l'apparition de métastases à distance. Pour prévenir cela, les chirurgiens doivent porter une attention particulière au respect des marges de sécurité lors de la tumorectomie. Une corrélation significative a été observée entre le nombre de lobules envahis et la fréquence des récurrences. Cette fréquence augmente lorsque le nombre de lobules envahis est égal ou supérieur à 10 [192]. Lorsque la récurrence locale se produit, le laps de temps entre le traitement initial et la récurrence est un facteur pronostique significatif pour la survie. Les patients qui présentent une récurrence locale dans les deux ans suivant le traitement ont une survie plus courte [3]. Dans l'étude de Pestalozzi et al. [40], le taux de récurrence locale pour les carcinomes lobulaires infiltrants n'était pas plus élevé que celui des carcinomes canaux infiltrants. Cependant, le taux de récurrence controlatérale était significativement plus élevé chez les patients atteints de carcinome lobulaire infiltrant dans la série d'Arpino [3]. Parmi les patients de notre série, aucun cas de récurrence locale n'a été noté.

C. Métastases :

Le schéma de dissémination métastatique des carcinomes lobulaires infiltrants diffère de celui des carcinomes canaux infiltrants, car il se métastase à la fois par voies hématogènes et lymphatiques. Les sites courants de métastases dans le carcinome lobulaire infiltrant incluent le péritoine, le rétropéritoine, les os, les méninges, l'estomac, le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse, et les organes gynécologiques, tandis que les métastases pleuropulmonaires sont moins courantes [193]. Comprendre la propagation métastatique des carcinomes lobulaires infiltrants est crucial pour interpréter les résultats d'imagerie lors de la stadification afin de détecter la localisation des métastases à distance. Dans notre série, 5 patients présentaient des métastases (os/foie/poumons).

CONCLUSION

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Bien que le carcinome lobulaire du sein soit une forme de cancer relativement rare, la prévalence du cancer du sein justifie une compréhension approfondie de ses particularités.

Les carcinomes lobulaires représentent une proportion de 2,8% à 6% des lésions malignes du sein, avec une prévalence de 0,8% à 3,8% pour les formes in situ. Le carcinome lobulaire infiltrant, une forme de carcinome invasif, représente 4% de tous les cancers invasifs du sein et 10% de tous les cancers du sein.

Les caractéristiques clinico-pathologiques du CLI comprennent une taille tumorale augmentée, un risque accru de multifocalité, multicentricité et bilatéralité, ainsi qu'un diagnostic difficile en raison d'un manque de spécificité clinique et radiologique.

L'imagerie par résonance magnétique mammaire doit être utilisée pour évaluer les options de traitement conservateur.

Les métastases du CLI sont plus fréquentes dans les séreuses digestives, l'estomac, les ovaires et les méninges, ce qui rend leur surveillance problématique.

Bien que le traitement actuel du CLI ne diffère pas de celui du cancer canalaire infiltrant, il est nécessaire de mener des études sur la survie et le pronostic à long terme du CLI. Le succès de ces études dépendra de la collaboration entre chercheurs de différentes disciplines, de la qualité du suivi des patients et du mode d'archivage pour la prise en charge des malades.

RÉSUMÉ

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

Le cancer du sein est considéré comme le premier cancer de la femme dans le monde, il est de plus en plus fréquent et pose un réel problème de diagnostic et de prise en charge adéquate dans les pays en développement. Actuellement la connaissance de ses types histologiques, de ses grades histo-pronostiques ainsi que ses stades anatomo-cliniques conditionne de plus en plus sa prise en charge. Il s'avère donc crucial d'étudier les différents types du cancer du sein pour affiner les indications thérapeutiques et améliorer les taux de survie, notamment le carcinome de type lobulaire dont l'incidence ne cesse de s'accroître ces dernières années. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein représente 5 à 15% des cancers du sein, il est classé le deuxième type histologique le plus fréquent, après le cancer infiltrant de type non spécifique (CINS). Par rapport aux carcinomes canaux, in situ ou infiltrant, les carcinomes lobulaires in situ ou infiltrant s'individualisent par des particularités diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. 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.

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et pronostiques du cancer lobulaire du sein à la lumière des données de notre expérience initiale avec revue de la littérature.

Il s'agit d'une étude rétrospective au service de gynécologie obstétrique I du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de 4 ans allant du 1er Janvier 2018 au 31 Décembre 2022. Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 30 cas de femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant.

La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 40 et 50 ans avec un âge moyen de 55.4 Ans. Le CLI était diagnostiqué à un stade tardif chez 37.5 %. Le motif le plus fréquent de consultation était la découverte d'un nodule dans 82.5 % siégeant le plus souvent dans le QSE (35%). Il s'agissait dans la majorité des cas de la forme histologique classique, d'un bas grade Scarf-Bloom et Richardson (SBR II) (80 %). La chirurgie radicale type Patey était réalisée d'emblée chez 82.5 % des patientes. Le curage ganglionnaire était positif chez 22 patientes. Une chimiothérapie néo-adjuvante a été délivrée dans 12 cas (30%), une chimiothérapie adjuvante dans 15 cas (37.5%) et une chimiothérapie palliative chez les cas métastatiques. Les autres traitements adjuvants étaient la radiothérapie dans 27 cas soit 65%,

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

l'hormonothérapie en adjuvant dans 34 cas soit 85 % et la thérapie ciblée en adjuvant dans 6 cas soit 15%. L'évolution a été marquée par 5 cas de métastases (pulmonaires osseuses et hépatique) dont 3 décès

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

BIBLIOGRAPHIE

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

1. Agwalt T, Cunnungham D, Hadjiminias D - Differences in presentation of lobular, ductal, mixed and special type breast cancer. *EJC Supplements*. 2005 Sep;3 (1):21
2. H.Mersein E.Yildirim.K.Gulben And U. Berberglu - In invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma *ESJO* 2003 : 390-395
3. 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.
4. 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.
5. 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):414
6. 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.
7. Khelifi, 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
8. Bourgane L et al. Le carcinome lobulaire du sein : le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif à Marrakech à propos de 20 cas (128-16)
9. 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.
10. Bergaoui Haïfa et al, Service de Gynécologie Obstétrique, Centre de Maternité et Néonatalogie de Monastir, Tunisie 3 Le carcinome lobulaire infiltrant du sein: à propos de 30 cas
11. 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.

12. Tao SC, Yu MC, Ross RK. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42:495–8.
13. 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
14. 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
15. Alexander FE, Roberts MM. The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987;41:94–100.
16. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245–54
17. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002 ; 360 : 187-95
18. 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.
19. 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
20. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Million Women Study Collaborators: Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and metaanalysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(11):910-8
21. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker , Greenberg ER. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer.* 2003;106(6):961-4.
22. 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.
23. 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.

24. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, RadosMS and Schuyler PA, Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma, *N Engl J Med*, 1994, 331 : 10-15.
25. Rosen PP, Martin L, Lesser, et al (1982) Epidemiology of breast carcinoma III. Relationship of family history to tumor type. *Cancer* 50:171-9
26. Vakil DV. Histologic and epidemiologic features of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1977; 106:249.
27. Haagensen CD. Family history of breast carcinoma in women predisposed to develop breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1972; 43:1025-1027
28. Anderson DE. Genetic study of breast cancer: Identification of a high risk group. *Cancer* 1974; 34:1090-109
29. 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
30. 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
31. Fatima Ezzahra IDHAJOUR - Le carcinome lobulaire du sein : Le profil clinique, épidémiologique, anatomopathologique et thérapeutique au service de gynécologie obstétrique. Thèse 166 (2019)
32. 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
33. 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
34. M.L. Lesser, P.P. Rosen and D.W. Kinne, Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma, *Surgery* 91 (1982), 234-240.
35. P.L. Horn and W.D. Thompson, Risk of contralateral breast cancer. Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors, *Cancer* 62 (1988), 412-424.

36. 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.
37. 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
38. A.P. Polednak, *Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection, and survival, Surgery* 133(2003), 383-389
39. 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;77:113-2
40. 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
41. Mersin H, Yildirim E, Gulben K & Berberoglu U 200 - *Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma* *European Journal of Surgical Oncology* 29 390-395.
42. 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
43. El Alouani, C., Khouchani, M., Benhmidoune, A., El Omrani, A., & Tahri, A. (2010). *Caractéristiques clinicopathologiques, thérapeutiques et évolutives du cancer lobulaire du sein dans la région de Marrakech. Cancer/Radiothérapie*, 14(6-7), 639. doi:10.1016/j.canrad.2010.07.567
44. Boulaamane, L., El Mejjaoui, S., Aassab, R., Ismaili, N., Lalya, I., Mahfoud, T., ... Errihani, H. (2010). *Carcinome lobulaire infiltrant du sein : expérience marocaine à propos de 130 cas. Cancer/Radiothérapie*, 14(6-7), 633. doi:10.1016/j.canrad.2010.07.550
45. Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD - *Invasive lobular carcinoma: imaging features and clinical detection. Invest Radiol* 1993; 3:202-7.
46. Krecke KK, Gisvold JJ. - *Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. AJR* 1993;161:957-60.

47. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. *Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. Radiology 1991;178:149-54.*
48. White JR, Gustavson GS, Wimbish K, Ingold JA, Lucas RJ, Levine AJ et al. - *Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment. Cancer 1994;74:640-7*
49. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. - *Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving Diagnostic sensitivity. Radiology 1995; 195:231–234.*
50. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al. *Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology 1992; 185:705–708*
51. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. *Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. Radiology 1991;178: 149–154.*
52. Gisvold JJ. *Imaging of the breast: techniques and results. Mayo Clin Proc 1990; 65:56–66*
53. Porter AJ, Evans EB, Foxcroft LM, Simpson PT, Lakhani SR. *Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. J Med Imaging Radiat Oncol. 2014;58(1):1-10*
54. 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*
55. 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*
56. Travade, Armelle, Alain Isnard, and Henry Gimbergues. *Imagerie de lapathologie mammaire. Masson, 1996*
57. Uchiyama, Nachiko, et al. "Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast. " *Radiation medicine 19.1 (2001) : 19.*
58. 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*
59. Albayrak, Zeynep Kırkalı, et al. "Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation." *Diagn Interv Radiol 17.3(2011): 232-238*

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE,
ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

60. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 1999;172(2):325-30
61. Selinko VL, Middleton LP, Dempsey PJ. Role of sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2004;32(7):323-3
62. Michele L., Liliane O., Darnard A., Martine M., Michel L., Philippe V., Sylvia N. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 1992 :705-708
63. Escolano E., Finck B., Allouch J.M., Bernard P., Racinet C. Intérêt de l'échographie Doppler couleur dans l'exploration des tumeurs du sein. *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* 1992 :87
64. Francesco Sardanelli et al - Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. 2010.02.015
65. 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.
66. 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
67. Qayyum A, Birdwell R, Daniel BL et al. MR imaging of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR* 2002; 178:1227-32
68. McGhan LJ, Wasif N, Gray RJ, Giurescu ME, Pizzitola VJ, Lorans R, et al. Use of Preoperative Magnetic Resonance Imaging for Invasive Lobular Cancer: Good, Better, but maybe not the Best? *Annals of Surgical Oncology.* 2010 Oct;17(S3):255-62.
69. Roxane Gest a,b, Sophie Cayet b,c, Flavie Arbion d, Anne Vildé - Predictive factors of concordance (5mm threshold) between MRI and histological sizes of invasive lobular breast cancer 2019 Mar;47(3):291-296
70. C. Balleyguier*, C. Dromain* Input of new imaging modalities for breast cancer staging N° 73 - 2016

71. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A et al. *Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. Eur Radiol* 2011;21(3):565-74.
72. Pascal Chérel, *Les biopsies mammaires : indications et critères de qualité/ J Radiol* 2005; 86:1228-1453
73. Liberman L, LaTrenta LR, Denhaw DD, Abratnson AF, Morris EA, Cohen MA et nl. *Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer. AJR* 1997 ; 168:495-9
74. Yim JH, Barton P, Weber B, Radford D, Levy J, Monsees B et al. *Mammographically detected breast cancer: benefits if stereotactic core versus wire localization biopsy. Ann Surg* 1996; 223:688-700.
75. Smith RN, Christian R, Meyer JE. *Large core needle biopsy of non-palpable breast cancers: the impact on subsequent surgical excision. Arch Surg* 1997; 132 :256-9.
76. Chopier, J., Antoine, M., Duffaut, C., et al. - *Lésions infra cliniques 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*
77. CHAN A, PINTILIE M, VALLIS K, GIROURD C, GOSS P. - *Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution. Ann Oncol* 2000;11:1255 62
78. Fondriner E, Guérin O, Lorimier G. *Etude comparative de l'évolution métastatique des carcinomes canaux et lobulaires du sein à partir de deux séries appariées (376 patientes). Bull cancer.* 1997; 84(12):1101-7
79. www.oncolor.org ESMO 2002
80. BALU-MAESTRO.C, CHAPPELLIER.C, DARICOURT.J, ETTORE.F, RAOUST.I - *Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. Journal de radiologie (Paris) vol186 (11) 2005 : p1649-1657*
81. Moïse Namer, Daniel Serin, Marc Spielmann - *Cancer du sein : Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie, édition 2007*
82. Raudrant D., Golfier F., Unger P. *Le traitement des carcinomes in situ du sein. Rev. Fr. Gynécol. Obstet., 1990 : 92,94,95*

LE CARCINOME LOBULAIRE DU SEIN : PROFIL CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

83. Clere, N. (2016). *Les traitements du cancer du sein. Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 20–25.
84. M.G. Berry et al. *Oncoplastic breast surgery: a review and systematic approach J Plast Reconstr Aesthet Surg* (2010)
85. Demange L., Nzengu B., Rigaud C. *Tumoréctomie limitée associée a la curithérapie per-opératoire pour le traitement conservateur du cancer du sein. J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* 1992 : 479-482
86. Nicolas Daly-Schweitzer - *Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE*
87. J. Saglier. - *Le cancer du sein non métastatique. Mise au point. J Chir*2005,142, N°6
88. V.Doriot. C., Nnos.J.S., Aucoutruer. *Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. Cancer/radiothérapie* 8 (2004) : 21-28
89. Demange L., Nzengu B., Rigaud C. *Tumorectomie limitée associée a la curithérapie per-opératoire pour le Traitement conservateur du cancer du sein. J.Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* 1992 : 479-482
90. Newman LA. *Current issues in the surgical management of breast cancer: areview of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology annual meeting, and the American Society ofClinical Oncology meeting. Breast J* 2004; 10 Suppl 1:S22-S25
91. Houvenaeghel, G., Lambaudie, E., Buttarelli, M., et al. - *Marge d'exérèsedans les cancers infiltrants du sein. Bulletin du Cancer*, 2008, vol. 95, no 12,p. 1161-1170.
92. Nos C., Fitoussi A., Bourgeois D., Clough KB. *La chirurgie du creuxaxillaire en 1998. Cancer/Radiothérapie*, 1998, 2 (5) : 475-481
93. 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
94. Delay E, Ho Quoc C, Garson S, Toussoun G, Sinna R. - *Reconstruction mammaire autologue par lambeau musculocutanéo-graisseux de grand dorsal pédiculé. EMC Techniques chirurgicales — Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* 2010 [45-665-C]

95. Ho Quoc C, Bouguila J, Brun A, Voulliaume D, Comparin JP, Foyatier JL. - *Traitement chirurgical des séquelles de brûlures profondes du sein : 25 ans d'expérience. Ann Chir Plast Esthet* 2012;57:35—40
96. Delay E, Delaporte T, Sinna R. - *Alternatives aux prothèses mammaires. Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50:652—72
97. Blondeel PN. - *One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. Br J Plast Surg* 1999;52: 104—11
98. Allen RJ, Tucker C. - *Superior gluteal artery perforator free flap for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg* 1995;95: 1207—12.
99. Ho Quoc, C., & Delay, E. (2013) - *Reconstruction mammaire après mastectomie. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(1), 29–39.
100. B. Cutuli. - *Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 493–502.
101. *Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) - Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomized trials. Lancet* 2011;378:771–84
102. 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
103. Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y., Bollet, M., Chauvet, B., Mahé, M. A. (2016). *Radiothérapie du cancer du sein. Cancer/Radiothérapie*, 20, S139–S146.
104. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. *Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol* 2013; 31:2382–7
105. S. HELFRE, C. GINESTET et C. CARRIE *Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871-A-30, 1996, 5p.*

106. Jacquillat C, Weil M, Baillet F et al. (1990)

Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. Cancer 66:119-29

107. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y et al. (1993)

Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. J Clin Oncol 13:1564-71

108. Bonadonna G, Valagussa R, Brambilla C et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol 16: 93- 100*

109. Gonçalves A. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein HER2-positifs et triple-négatifs. *Bull. Cancer (Paris) 2016; 103:S76–S89.*

110. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet 365:1687-717*

111. Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet 339: 1-15, 71-85 48.*

112. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998)- Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet 352:930-42*

113. Roche H - Traitements médicaux du cancer du sein. *La revue du praticien (Paris).54 (2004) : 855-864*

114. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M Et Al. - Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol 2006 ; 24:5664-71*

115. 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.*

116. S. Aebi I, 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.*

117. Saltel-Fulero A, Donnadiou A, Leman-Detours S, Cottu P. - Nouvelles options en hormonothérapie adjuvante des cancers du sein. *Bull. Cancer (Paris)* 2016 ; 103:104–112
118. AGRUP, STAL O, OLSEN K, WINGREN S. C-erb-2 Overexpression and survival in early onset breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2000,63(1) :23-29
119. 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.
120. De Cremoux, P. (2011). - Hormonothérapie des cancers du sein. *Bulletin Du Cancer*, 98(11), 1311–1319.
121. *Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF 2021-2023 - CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022*
122. Coussy, F., Teixeira, L., Giacchetti, S., Cuvier, C., Hocini, H., & Espié, M. (2014).- Nouveautés sur les thérapies ciblées dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(11), 787–794.
123. Janiszewska M, Liu L, Almendro V, Kuang Y, Paweletz C, Weigelt B, et al.
Abstract PR05: The effect of chemotherapy on HER2+ breast cancer heterogeneity measured by STAR-FISH: Detection of PIK3CA mutation and HER2 amplification at single-cell level in situ. AACR; 2016
124. TUMA RS. Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. *J Natl CancerInst* 2005;97:870–1. 202.
125. M. NAMER, J. GLIGOROV, E. LUPORSI, D. SERIR. *Cancers du sein: Recommandations pour la pratique clinique de saint- Paul -de -Vence. Oncologie; 2005, 7, pp : 345-352*
126. aniszewska M, Liu L, Almendro V, Kuang Y, Paweletz C, Weigelt B, et al.
Abstract PR05: The effect of chemotherapy on HER2+ breast cancer heterogeneity measured by STAR-FISH: Detection of PIK3CA mutation and HER2 amplification at single-cell level in situ. AACR; 2016

127. 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.

128. [http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre le cancer du sein](http://www.centre-des-coteaux.be/site.php?r=comprendre_le_cancer_du_sein)

129. Classe JM, Loussouarn D, Campion L. *Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. Cancer 2004; 2004(100):5*

130. 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. 207.*

140. 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*

141. 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.

142. Classe JM, Loussouarn D, Campion L. *Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. Cancer 2004; 2004(100): 5*

143. EBCTCG. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687–717*

144. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD.

Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. Radiology 1995; 195:231–234.

145. Skaane P, Skjorten F. *Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. Acta Radiol 1999;40:369–75*

146. 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—8

147. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, et al.
Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. BMC Cancer 2015; 15: 662.

148. Vriens IJH, Keymeulen K, Lobbes MBI, van Bommel ACM, Nieuwenhuijzen GAP, Smidt ML, et al.

Breast magnetic resonance resonance imaging use in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy is associated with less mastectomies in large ductal cancers but not in lobular cancers. Eur J Cancer 2017;81: 74—80

149. 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*

150. Braud AC, Asselain B, Scholl S, et al.

Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse EurJCancer 1999, 35, 392—397.

151. Pelissier P, Delalogue 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 SocClinOncol 2002, 21, 64a

152. Sikora, Matthew J., Jankowitz, Rachel C., Dabbs, David J., et al.

Invasivelobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems. Steroids, 2012

153. Lorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, RotmenszN, et al.

Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. Breast Cancer Res Treat 2012;133:713—23.

154. 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
155. 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
156. 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.
157. Reis-Filho, Jorge Sergio, Simpson, Pete T., Turner, 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
158. Maggard, J.B. O'Connell and K.E. Lane.
Do young breast cancer patients have worse outcomes? J Surg Res, 2003; 113 : 109–13.
159. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ.
Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. Ann Surg 1995;222(4):549–61
160. 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) : 123
161. 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.
162. Casolo P, Raspadori A, Drei B, Amuso D, Mosca D, AMOROTTI C, DIBLASIO P, DE MARIA R.
Natural history of breast cancer : lobular carcinoma of the breast versus ductal carcinoma in our experience. Ann Ital Chir 1997 ; 69(1) : 43-48
163. 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.

164. 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.

165. 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.

166. 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

167. 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.

168. 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

169. Porter, A. et al.

Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. Clin Radiol, 2004; 59(12) : 1094-8

170. 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*

171. 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.

172. 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.

173. 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

174. 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

175. Philippidou, Marianna et Pinder, Sarah E.

Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Surgical Pathology Clinics, 2012, vol. 5, no 3, p. 545-566.

176. 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

177. 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

178. 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.

179. Azria, C. et al.

Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art Cancer/Radiothérapie 2004 ; 8 (3) : 188-96

180. 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

181. Scholl S, Beuzebec P, Pouillart P.

Targeting Her2 in other tumor types. Annals of Oncology 2001;(suppl.1):S81–7.

182. 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

183. 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

184. 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.

185. I.T. Yeh and C. Mies,

Application of immunohistochemistry to breast lesions, Arch Pathol Lab Med 132(3) (2008), 349–358.

186. 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

187. 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

188. Cutuli B, Prevot G, Parache RM, et al

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

189. 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

190. 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.

191. Sarrago J, Byrd M, Kerstein M, Matsumoto T.

Factors influencing survival in infiltrating lobular carcinoma of the breast. The American Surgeon 1993; 59: 405-109

192. Brouckaert, O., Laenen, A., Wildiers, H., Et Al.

Prognostic Implications of Invasive Lobular Breast Cancer. European Journal of Cancer, 2012, vol. 48, p. S142. Endocrine-related cancer, 2007, vol. 14, no 3, p. 549-567

193. Petrasch, 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