

Pr BANANI ABDELAZIZ

Chief de Service
Gynécologie et Obstétrique 1

HOPITAL MERE ET ENFANT

HASSAN II - PES



**Le carcinome lobulaire du sein : le profil épidémiologique, clinique,
thérapeutique et évolutif au service de gynécologie obstétrique I au CHU
Hassan II Fès (Étude rétrospective de 23 cas)**

MEMOIRE PRESENTEE.

PAR

**Dr GOUNAIN FATIMA
ZAHRA**

Né le 05 MAI 1985 à

CASABLANCA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE MEDICALE

Option : gynécologie obstétrique

MOTS-CLES

Carcinome lobulaire - Diagnostic - Prise en charge - Suivi- Pronostic

RAPPORTEUR

Mme. ERRARHAY SANAA

Professeur Agrégé de Gynécologie Obstétrique

Docteur Errarhay Sanaa
Professeur Agrégé
Gynécologie Obstétrique
INP 14114357

Session juin 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Table des matières

Introduction.....	2
ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.....	3
I -Macroscopie :	3
II-Classification histologique:.....	3
MODES D’EXTENSION CLASSIFICATION.....	5
I / Extension du cancer :	5
II/ Stades clinique et classification :	5
1-La classification moléculaire:.....	5
2- Classification BI-RADS de l’ACR des anomalies mammographiques.....	6
3- TUMEUR PRIMAIRE T.N.M. (AJCC 2018 - PTNM) 8ÈME ÉDITION.....	9
MATERIELS ET METHODES	12
I -Objectifs de l’étude :	13
II-Moyens de l’étude et paramètres étudiés:.....	13
1. Les critères d’inclusion:	13
2. Les critères d’exclusion:.....	13
RESULTATS.....	14
I. Epidémiologie:.....	15
1. Incidence:	15
2. Âge:.....	15
3. Âge de la ménarche:.....	16
4. Statut marital:.....	17
5. Parité:	17
6. Contraception orale :.....	18
7. Statut hormonal:	18
8. Traitement hormonal de la ménopause:.....	18
9. Allaitement:.....	18
10. Antécédent de mastopathie:.....	19
II-Étude clinique :.....	20
1. Délai d’évolution :	20
2. Circonstance de découverte:.....	20
3. Examen clinique:	20
III -Étude para clinique :	24

1. Mammographie:.....	24
2. Échographie mammaire:	26
3. Imagerie par résonnance magnétique:	28
4. Examen histopathologique:.....	28
IV Bilan d'extension :	28
1. Clinique:.....	28
2. Para cliniques:	28
V-Prises-en charge thérapeutique:.....	29
1-Chirurgie :	29
2. Chimiothérapie:.....	34
3. Hormonothérapie:.....	34
4. Radiothérapie:	35
VI -Evolution	35
VII - SURVIE :	35
DISCUSSION	36
I. Rappels	37
A. Historique :	37
B. Anatomie du sein :.....	37
II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :	39
a. Incidence et fréquence :.....	39
b. Age :	41
c. Facteurs de risques :.....	41
III. Caractéristiques cliniques :.....	44
1. Délai de consultation :	44
2 -Circonstance de découverte :.....	45
3-Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :	46
IV. ÉTUDE PARACLINIQUE :	49
A. Imagerie :.....	49
V -Bilan d'extension :.....	56
VI- TRAITEMENT :	58
B -Stratégie thérapeutique :	75
VII- SURVEILLANCE :	83
VIII- Facteurs pronostiques et l'évolution du carcinome lobulaire :.....	84
Conclusion	94
Résumé	95

Summary.....	96
Annexes	81
Annexe 1	81
Annexe 2	87
Annexe 3	89
Bibliographie.....	94

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition de l'incidence du CLI en Fonction des années.	15
Figure 2: Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic	16
Figure 3: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.	16
Figure 4: Répartition des patientes selon le statut marital	17
Figure 5: Répartition des patientes selon la parité.....	17
Figure 6: Répartition des patientes selon la notion de prise de contraception hormonale	18
Figure 7: Répartition des patientes selon la notion d'allaitement au sein	19
Figure 8 Antécédents de mastopathie chez les malades.	19
Figure 9: Répartition des cas en fonction du délai d'évolution	20
Figure 10: Répartition des patientes selon le siège de la tumeur	21
Figure 11: Répartition des patientes selon la taille de la tumeur.....	22
Figure 12: Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique	22
Figure 13: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales.	23
Figure 14: Aspects mammographiques du CLI	24
Figure 15: Mammographie, Opacité retro-aréolaire de contours flous sur une incidence	24
Figure 16: masse de QSE du sein gauche avec aspect de mastite	25
Figure 17: surcroît d'opacité du QSE du sein gauche d'aspect hypoechogène hétérogène classe ACR4.....	25
Figure 18 :opacité au niveau QS du sein gauche avec des microcalcifications.....	26
Figure 19: Présence de 2 formations arrondies, hypoéchogènes homogènes à petit axe avec gg axillaire gauche, bien différenciée à vascularisation hilaires	27
Figure 20: Masse suspecte à la jonction des quadrants internes du sein droit avec adénopathie axillaire, classe ACR4	27
Figure 21: Répartition selon les modalités de traitement chirurgical.	29
Figure 22: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire	30
Figure 23: Répartition des patientes selon le grade SBR.	32
Figure 24: Répartition des patientes selon le stade T de la tumeur	33
Figure 25	33
Figure 26: Répartition selon le stade M de la classification pTNM du cancer du sein	34
Figure 27: L'autopalpation d'un nodule du sein selon les différentes séries.....	46
Figure 28: Taille du nodule dans les différentes séries.....	47
Figure 29: Atteinte ganglionnaire dans les différentes séries.....	49
Figure 30: Aspects échographiques du CLI	52
Figure 31: Micro biopsie.....	55
Figure 32: Illustration d'une tumorectomie	59
Figure 33: l'exérèse des ganglions sentinelles	61
Figure 34: résultat post opératoire à trois mois d'une reconstitution mammaire différée du sein par lambeau dans notre service.....	62
Figure 35: schéma illustrant la radiothérapie externe du sein par accélérateur.....	70
Figure 36: Irradiation partielle du sein par curiethérapie [89].....	71
Figure 37: Arbres de décisions : Radiothérapie après chirurgie [91].	72
Figure 38: Irradiation partielle du sein par curiethérapie [89].....	74
Figure 39 Figure 39: Conduite à tenir devant un CLIS [97] Institut National du Cancer. Cancer du sein in situ. 2009	76
Figure 40: Arbre de décision concernant l'hormonothérapie [115]	82
Figure 41: Nottingham prognostic index NPI [119].....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des tumeurs en fonction du siège	21
Tableau 2: Répartition des patientes en fonction du moyen de prelevement	28
Tableau 3: Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglion envahis	31
Tableau 4: La fréquence du carcinome lobulaire infiltrant selon les différentes séries	40
Tableau 5: Le délai d'évolution du CLI selon les différentes séries	45
Tableau 6: Aspects mammographiques du CLI	51
Tableau 7: Protocoles de chimiothérapie en adjuvant [86]	65
Tableau 8: Taux de récidence locale après mastectomie et chirurgie conservatrice chez les Patientes atteintes de CLI ...	77
Tableau 9: Grading SBR (Scarff–Bloom–Richardsonmodifié par Elston et Ellis	88
Tableau 10: Taux des récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de CLI	91

LISTE DES ABREVIATIONS

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

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique au Maroc. Malgré l'évolution des traitements ces vingt-cinq dernières années, il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme et pose un véritable problème diagnostique et thérapeutique.

Il est estimé qu'en 2016 environ 246660 nouveaux cas de cancer de sein ont été diagnostiqués et 40450 femmes seraient mortes de cette maladie aux États-Unis [1].

En France, 54062 nouveaux cas ont été enregistrés en 2015 avec une mortalité de 12492 [2].

Au Maroc, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et occupe la première place chez la femme (36,5 %) avec plus de 5396 nouveaux cas et 2 804 décès estimés en 2008 [3,4].

80 à 85% des cancers du sein sont représentés par des carcinomes canaux. Parmi les 15 à 20% restants, la forme histologique la plus fréquente est représentée par les carcinomes lobulaires [5-6].

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

Dans cette étude nous avons colligé un nombre total de 23 cas de femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant, prises-en charge dans le service de Gynécologie-Obstétrique I du centre hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans allant du 1er Janvier 2016 au 31 Décembre 2020. Afin d'étudier les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo- pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du carcinome lobulaire infiltrant.

ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

I -Macroscopie :

- Aspects : nodulaire, stellaire, infiltrant, diffus, nécrosé
- Siege :QSE: 42%; QSI: 18%, QIE: 18%, QII: 6%; retro-mamelonnaire: 19%.
- Extension :Facteur Pronostic important
- ✓ Locale: multifocalité, mamelon, peau, en profondeur.
- ✓ Gg: gg axill: 1^{er} relais, gg axill centraux, puis haut, puis sus claviculaire
- ✓ Sein controlatéral: CCI 9% à 5ans. Importante et précoce pour la forme inflammatoire et lobulaire infiltrante
- ✓ A distance : os 43%, poumon et plèvre: 29%, foie 17%, cerveau 5%, ovaire...
- ✓

II-Classification histologique:

II-1 : Carcinomes primitifs du sein :Ce sont des ADK (Tm épithéliales malignes à différenciation glandulaire).

a- Carcinomes in situ:

- Ils sont soit canaux soit lobulaires et présentent tous les critères cytologiques de la malignité, sans dépasser la membrane basale ni infiltrer le tissu conjonctif s/jacent.

- Ils n'ont pas de risque métastatique.

➤ *Carcinome canalaire in situ* :intragalactophorique

✓ Sont dus à la transformation maligne des cellules cubiques qui bordent les galactophores et souvent associées à une papillomatose qui serait à son origine.

- ✓ Le plus souvent multifocaux, Multicentrique
- ✓ Classés en CC in situ Bas ; Modéré ; Haut grade.
- ✓ Propagations endocanalaire

➤ *Carcinome lobulaire in situ* :

✓ Développé au niveau de l'unité sécrétoire hormonosensible = lobule mammaire

- ✓ Facteur augmenté de multicentricité et bilatéralité.

b- Carcinomes infiltrants: On distingue :

– carcinome canalaire infiltrant(CCI) de forme commune (la + fréquent 81 %) ;

– CCI avec composante intracanaire prédominante (4 %) ;

– carcinome lobulaire infiltrant (10 %), volontiers bilatéral.

– forme particulières : Carcinome mucineux ou colloïde (1 %), de la ♀ âgée ; médullaire ; tubuleux ; adénoïde kystique ou cylindrome, sont de bon Pc ; papillaire (très rare) ; apocrine ; sécrétant juvénile.

c- Cancers inflammatoires:

-Ils sont liés à des embolies lymphatiques disséminés avec invasions multiple atteignant le derme profond.

-Ils présentent un haut risque métastatique.

d- Maladie de Paget du mamelon (2 %)

La maladie de Paget mammaire, décrite par Sir James Paget en 1874, est une affection rare, correspondant à un adénocarcinome intraépidermique de la région aréolomamelonnaire. Elle est quasiment toujours associée à un adénocarcinome mammaire galactophorique, ce qui en fait le pronostic. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique associé à l'immunohistochimie. Les cellules de Paget expriment les cytokératines de faible poids moléculaire, dont la cytokératine 7 (CK7) avec une sensibilité proche de 100 %, permettant de conforter le diagnostic.

Cette lésion est caractérisée par la présence de cellules pagétiques dans l'épiderme du mamelon. Il s'agit de cellules de grande taille à cytoplasme clair et un gros noyau irrégulier hyperchromatique, siège de mitoses . Il s'agit d'une variante rare de carcinome canalaire in situ. Devant la suspicion de maladie de Paget de mamelon, l'exploration radiologique s'impose visant à rechercher un cancer mammaire sous-jacent et guider alors la prise en charge.

- Extériorisation au niveau du mamelon d'un carcinome mammaire s/jacent, de nature canalaire, in situ et parfois infiltrant.

- Elle se manifeste par une érosion ou une lésion eczématiforme du mamelon et correspond à une infiltration des couches épidermiques par les Ç carcinomateuses.

II-2 : Autres tumeurs malignes du sein :

-Sarcomes primitifs du sein :

- Sarcomes phyllodes et sarcomes stromaux : rares, peuvent survenir à tout âge et pas de terrain prédisposant. l'extension est locale ; l'extension gg est exceptionnelle ;

- Angiosarcomes : Pc défavorable.

-Lymphomes malins non hodgkiniens du sein.

-Métastases mammaires: Rares, témoigne d'un cancer primitif de nature variable : mélanome, ou cancer pulmonaire, digestif, uro-génital.

-Aspects histo-pronostiques : grades histo-pronostic SBR : Scarff Bloom et Richardson ont établi des critères pronostic sur 3 types de paramètres :

- Degré de dédifférenciation tubulo-glandulaire
- Irrégularité nucléaire
- Activité mitotique

3 grades : I à III : classe les patientes : faible risque métastatique (I) au risque augmenté (III).Extension et classification

MODES D'EXTENSION CLASSIFICATION

I / Extension du cancer :

1-Extension locale : se fait en surface le long du galactophore avec extension multicentrique, ensuite la graisse et la conjonctif sont envahis puis la peau.

2-Extension lymphatique régionale : d'abord aux gg axillaires centraux > axillaires hauts > sous claviculaire. La chaîne mammaire interne est surtout envahit en cas de lésion des QInt.

3-Métastases : se font par voies veineuse et lymphatiques, surtout vers l'os, les poumons et le foie, rarement vers le cerveau. Le risque de métastase dépend : taille de la tumeur, le nombre des gg envahis ≥ 3 , grade histologique et du temps de doublement.

II/ Stades clinique et classification :

1-La classification moléculaire:

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

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

On distingue les cinq sous-types sont:

➤ Le sous-type Luminal A : montre une forte expression des récepteurs à l'œstrogène, et à la progestérone, alors que l'hercept test est négatif. Il montre également une positivité des cytokératines luminales 8, 18 et 19 ainsi que le gène GATA3, et une faible expression des gènes liés à la prolifération. Il présente la meilleure évolution clinique et il est caractérisé par un meilleur pronostic.

Les tumeurs Luminal A sont des tumeurs hormonosensibles pures et bénéficient de monothérapie antihormonale (142)

➤ Le sous type Luminal B : possède le même profil immunohistochimique que le type précédent. Cependant les récepteurs à l'œstrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type Luminal A. Les tumeurs Luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab.

➤ Le sous type HER-2 : caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'œstrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de p53. Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.

➤ Le sous type Basal : correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni Her2 ("triple négatif"), de plus, elles doivent exprimer d'autres marqueurs dits basaux que sont les cytokératines de haut poids moléculaire 5, 6, 14, 17, EGFR ou C- kit [101]. Ces tumeurs sont généralement mutées pour p53. C'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable. Sur le plan clinique, il affecte le plus souvent la femme jeune et présente un pic de rechute avant la deuxième année (142). Le sous type Normal

2- Classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques

Classification ACR-BIRADS des anomalies mammographiques :

La classification BI-RADS comporte sept catégories :

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires :

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

- Opacité ronde avec macro calcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intramammaire.

- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en Échographie.
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, Kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macro calcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétant, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, Rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en Échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la graisse.

ACR 4 : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

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

- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Anomalie évocatrice d'un cancer :

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

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

3-Classification TNM du cancer du sein et stades UICC :

3- TUMEUR PRIMAIRE T.N.M. (AJCC 2018 - PTNM) 8ÈME ÉDITION

❖ *TUMEUR PRIMAIRE T:*

- 7 Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
- 8 Tis : carcinome in situ
- 9 Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- 10 Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente T1 : tumeur ≤ 2 cm
- 11 T1mic : ≤ 1 mm
- 12 T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$ T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 1 \text{ cm}$ T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$ T2 : $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$
- 13 T3 : $T > 5 \text{ cm}$
- 14 T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit – à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
- 15 T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- 16 T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- 17 T4c : T4a + T4b
- 18 T4d : cancer inflammatoire

❖ *GANGLION N:*

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés

chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la

recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

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

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

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

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

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

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

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

❖ **METASTASES M:**

Mx : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée **M0** : Pas de métastases à distance

M1 : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Classification par stades UICC :

0 : Tis N0 M0 I:T1N0M0IIA:T0N1M0;T1N1M0;T2N0M0 IIB:T2N1M0;T3N0M0

IIIA:T0N2M0;T1N2M0;T2N2M0;T3N1M0;T3N2M0

IIIB:T4N0M0;T4N1M0;T4N2M0

IIIC : Tout T N3 M0

IV : Tout T Tout N M1 Matériels et Méthodes

MATERIELS ET METHODES

I -Objectifs de l'étude :

Ce travail a pour but d'analyser les différentes données épidémiologiques, Cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives, et d'entier des Conclusions caractérisant le carcinome lobulaire infiltrant dasein.

II-Moyens de l'étude et paramètres étudiés:

ILS 'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 5ans allant de Janvier2016 jusqu'à décembre2020.

Nous avons sélectionné les dossiers des femmes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant à partir des archives du service de Gynécologie – Obstétrique « I » du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès qui étaient au nombre de 23 dossiers.

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

1. Les critères d'inclusion:

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

2. Les critères d'exclusion:

Les tumeurs mammaires sans preuve histologique

RESULTATS

I. Epidémiologie:

1. Incidence:

Durant une période de 5 ans, de Janvier 2016 à décembre 2020, 723 femmes atteintes de cancer du sein ont été recensées au service de Gynécologie - Obstétrique « I ».

Parmi elles, 23 étaient atteintes de carcinome lobulaire Infiltrant du sein, soit une fréquence de 3.18 % du nombre global de cancer du sein.

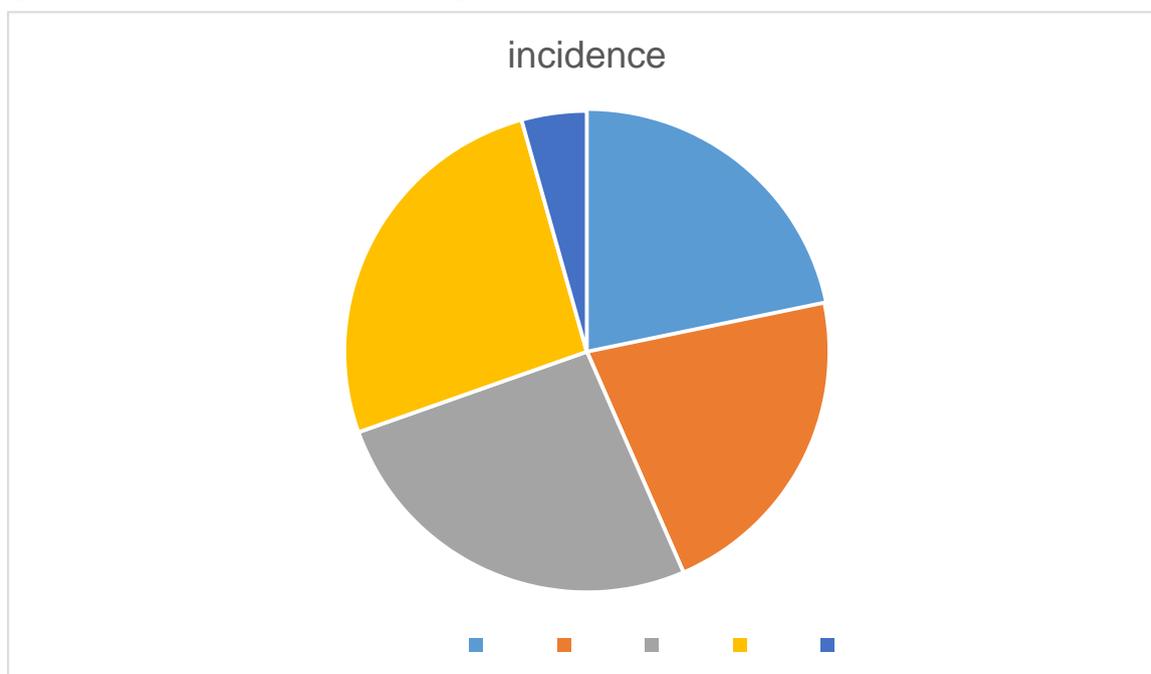


Figure 1: Répartition de l'incidence du CLI en Fonction des années.

2. Âge:

Les âges extrêmes étaient de 31 et 67 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 47 et 54 ans avec un taux de 46.70%.

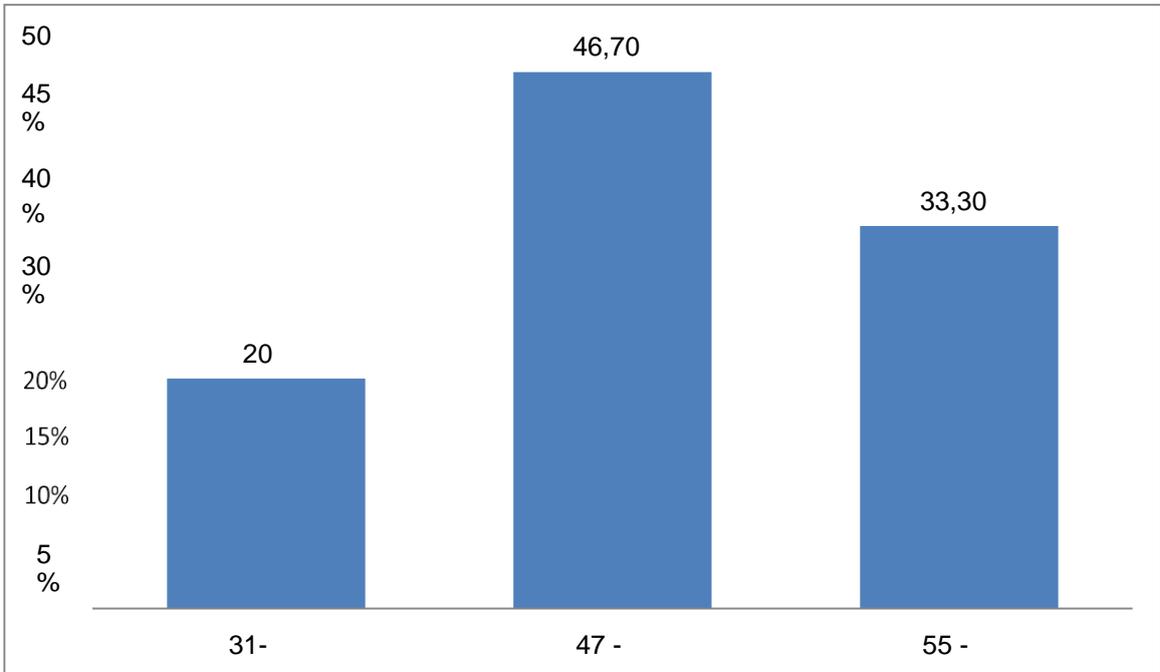


Figure 2: Répartition des patientes selon les tranches d'âge au moment du diagnostic

3. Âge de la ménarche:

Il a été précisé chez 16 patientes soit 69% des cas, il varie entre 12 et 16 ans, avec une prédominance de l'âge de 12 ans chez 30% des cas.

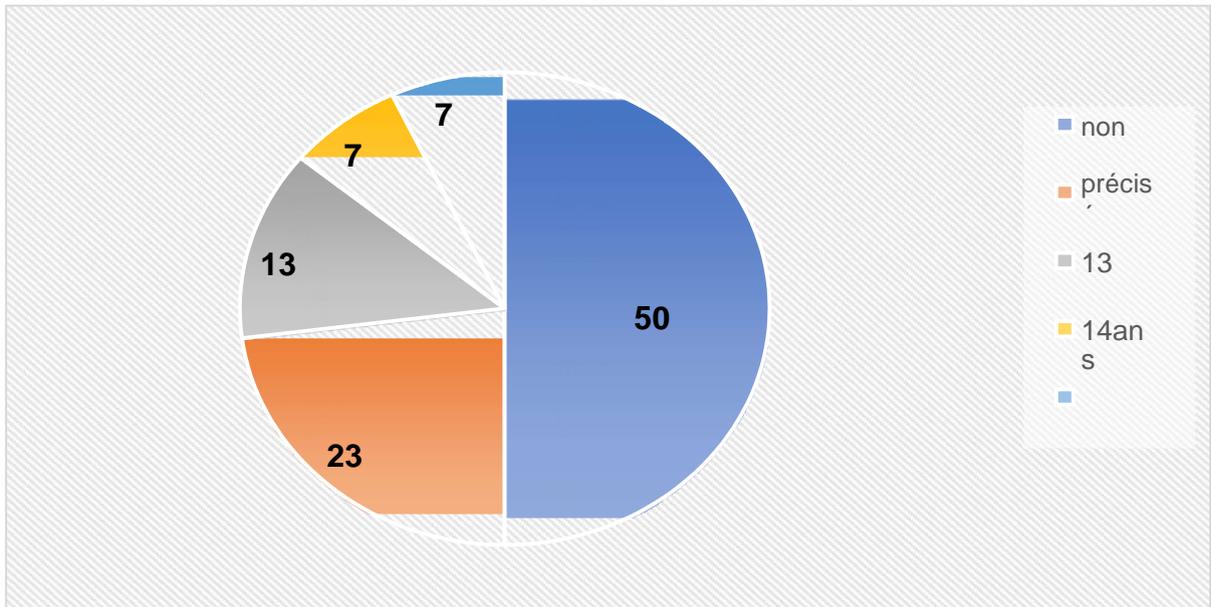


Figure 3: Répartition des patientes selon l'âge de la ménarche.

4. Statut marital:

80 % de nos patientes étaient mariées et 3 patientes étaient célibataires soit 13%

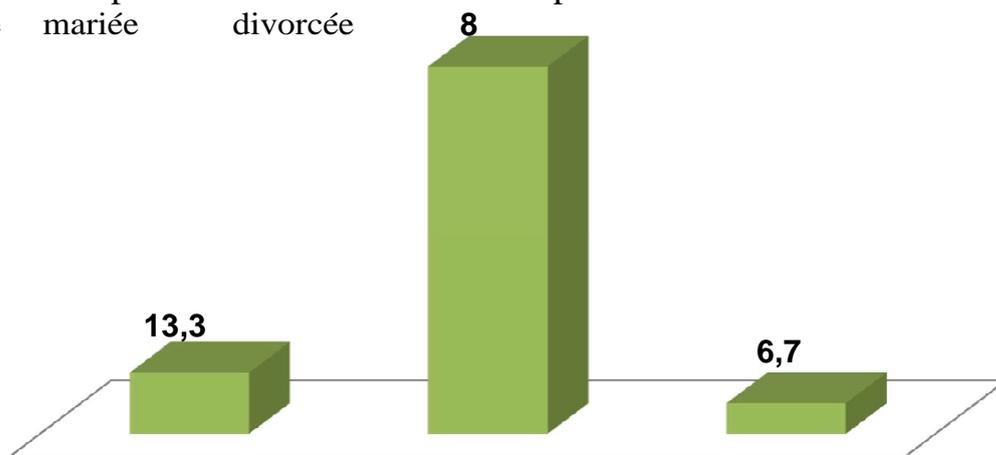


Figure 4: Répartition des patientes selon le statut marital

5. Parité:

Dans notre série, on note une prédominance de la multiparité avec un taux de 16 cas soit 69%, 2 femmes étaient pauci pares soit 8,6% alors que les nullipares représentaient 5 cas soit 21%

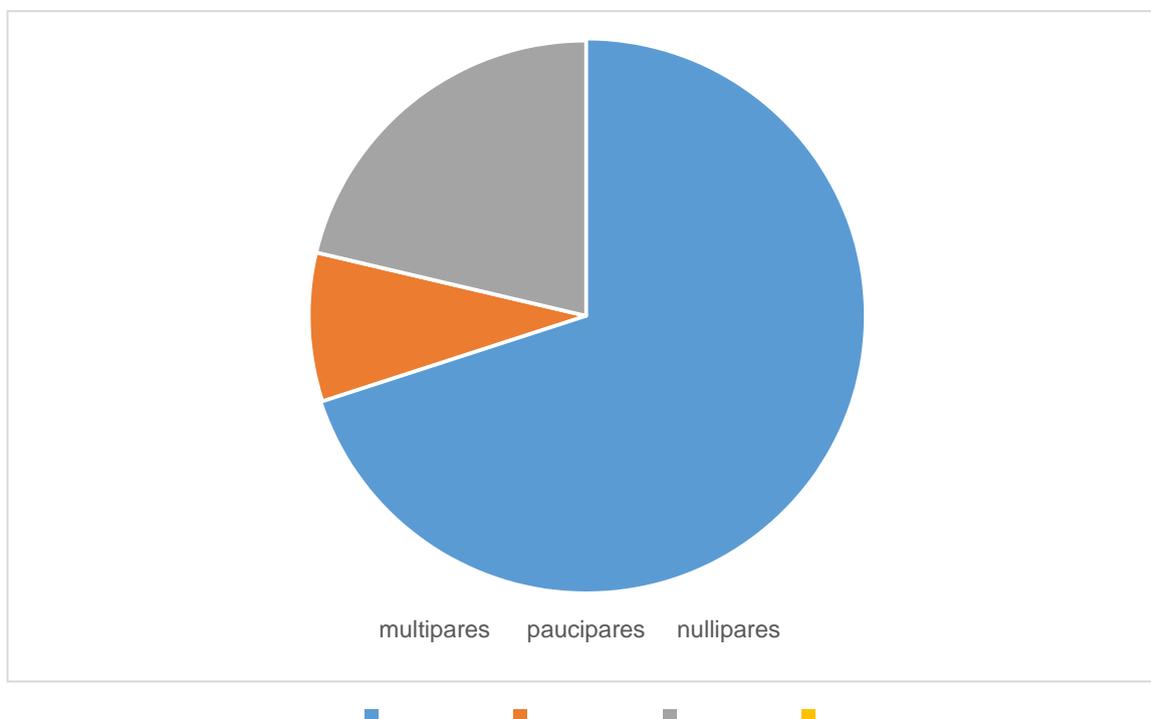


Figure 5: Répartition des patientes selon la parité.

6. Contraception orale :

Ce paramètre a été recherché chez toutes les patientes, parmi lesquelles 11 avaient pris des contraceptifs oraux, soit 65% des cas.

Alors que 12 patientes ne prenaient pas de contraceptifs oraux (53%).

La durée de la prise et le type de la pilule n'ont pas été précisés par manque de données.



Figure 6: Répartition des patientes selon la notion de prise de contraception hormonale

7. Statut hormonal:

Dans notre série 14 cas, soit 60% des patientes étaient ménopausées. 09 patientes étaient encore en activité génital soit 40%.

L'âge de la ménopause était compris entre 45 et 52 ans.

8. Traitement hormonal de la ménopause:

Y'avait pas d'informations concernant l'utilisation de traitement hormonal de la ménopause.

9. Allaitement:

L'allaitement a été préconisé chez 15 femmes soit 65 %, la durée de l'allaitement n'a pas été précisé dans notre étude.

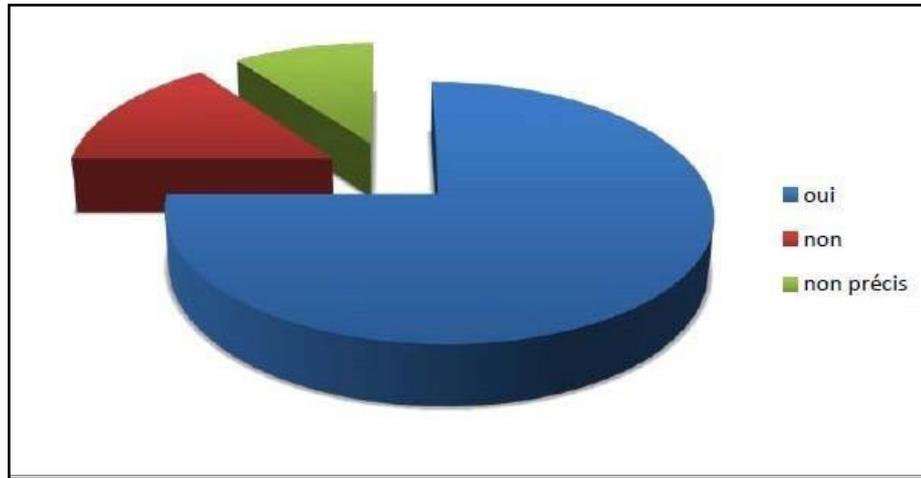


Figure 7: Répartition des patientes selon la notion d'allaitement au sein

10. Antécédent de mastopathie:

❖ Antécédent personnel

L'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez 3 patientes, soit 13 %. Pas d'antécédents personnels de cancer du sein noté.

❖ Antécédent familial

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein chez 5 patientes soit 21%.

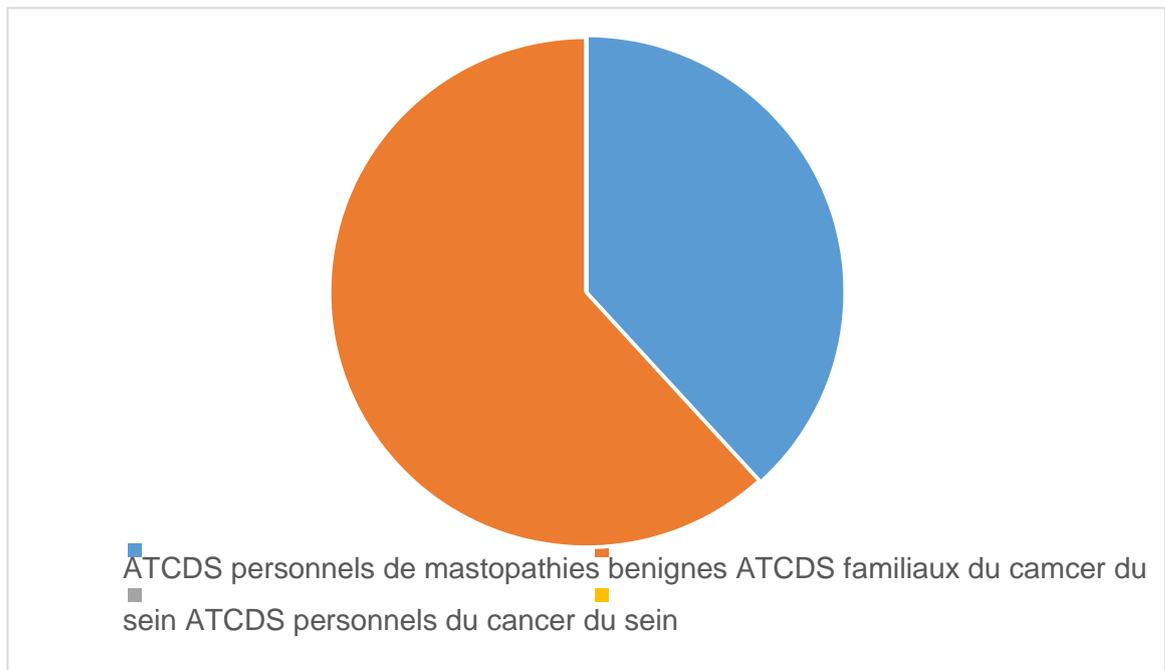


Figure 8 Antécédents de mastopathie chez les malades.

II-Étude clinique :

1. Délai d'évolution :

Le délai entre l'apparition des premiers signes et la date de consultation a été précisée chez toutes les patientes. Dans notre étude ce délai était en moyenne 6 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 18 mois. 08 patientes soit 34% ont consulté dans un délai qui dépasse 6 mois

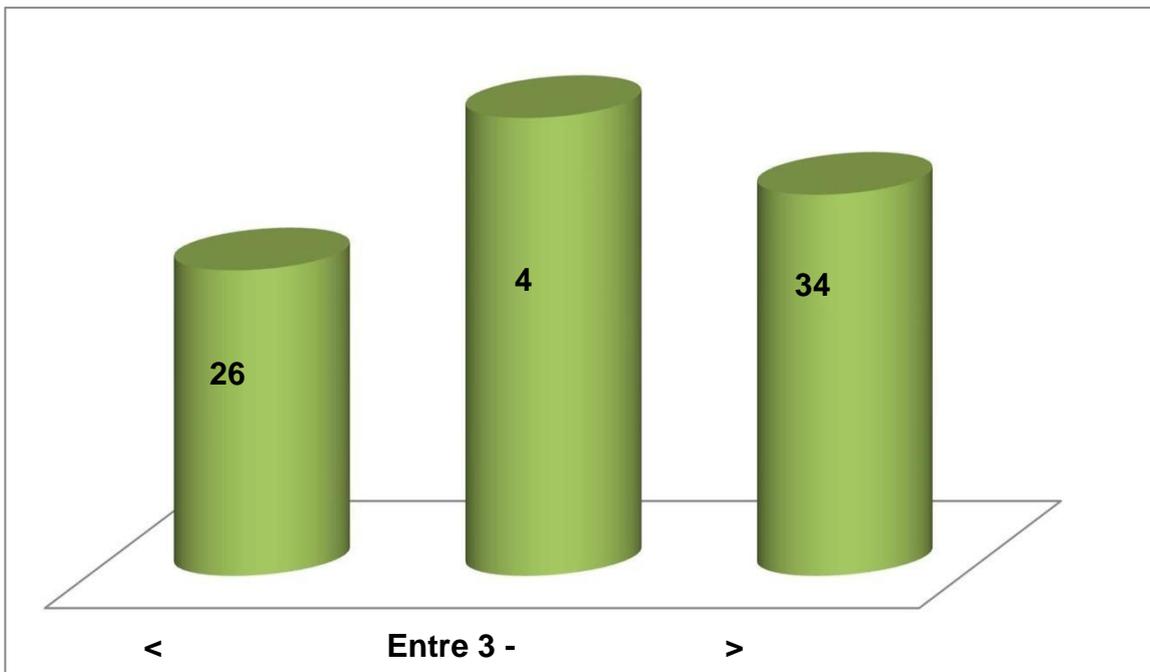


Figure 9: Répartition des cas en fonction du délai d'évolution

2. Circonstance de découverte:

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule du sein, retrouvé dans 82% des cas (19 patientes). Suivi de la mastodynie dans 17% des cas (4 patientes).

3. Examen clinique:

2.1. Topographie de la tumeur

Une prédominance du côté gauche a été objectivée chez 12 patientes soit un taux de 52%. Une atteinte bilatérale a été observée cliniquement chez 2 patientes soit 08%

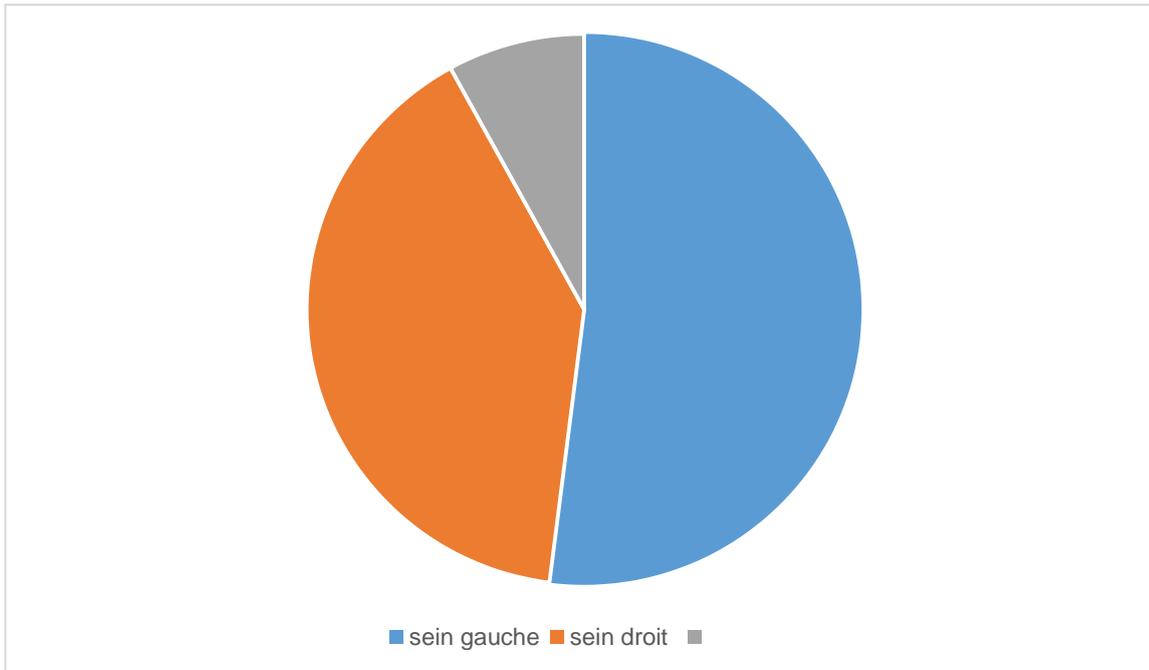


Figure 10: Répartition des patientes selon le siège de la tumeur

3.2 Répartition des tumeurs selon la localisation du nodule

Le QSE constitue siège de prédilection de cancer du sein a vecuntauxde 56.5%.(13 patientes)

Tableau 1: Répartition des tumeurs en fonction du siège

TOPOGRAPHIE	QSE	QSI	QII	Rétro-aréolaire	Plusieurs quadrants
Nombre de cas	13	3	2	3	2
Percentage %	56,5	13	8,7	13	8,7

3.3 Taille tumorale

On a constaté dans notre étude, 60% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm, alors que les tailles >5cm représentaient 27% et 13% des patientes avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm.

La taille tumorale moyenne dans notre étude est de 4,7 cm avec des extrêmes allant de 2 à 9 cm

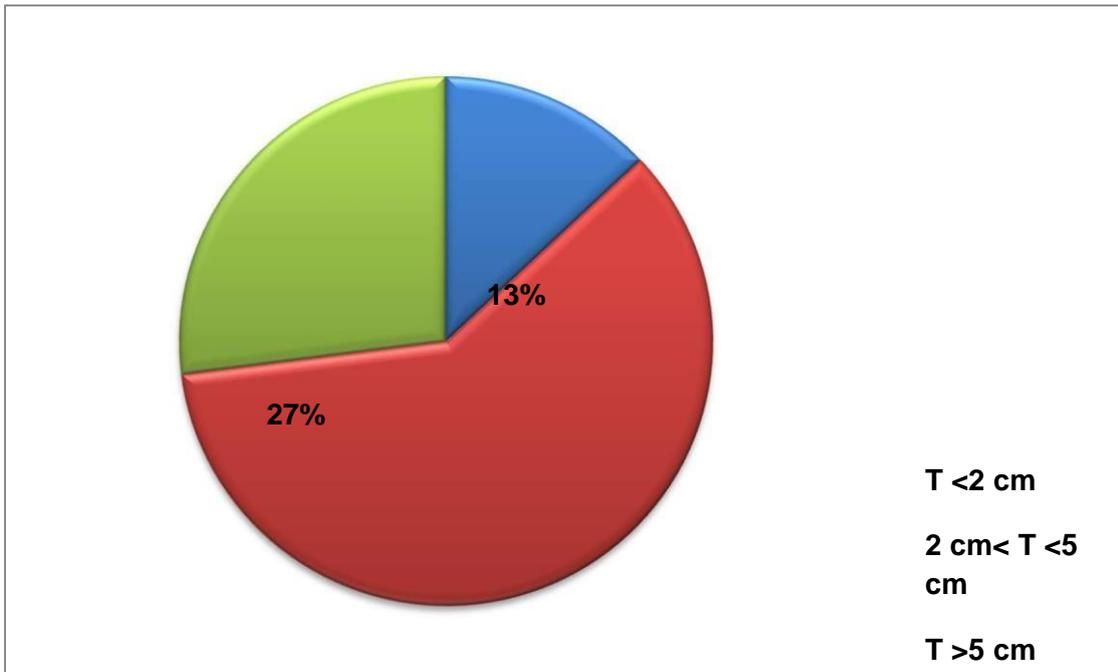


Figure 11: Répartition des patientes selon la taille de la tumeur

3.4 Consistance du nodule

La consistance du nodule a été précisée chez 20 patientes, dont le caractère dur du nodule a été retrouvé dans 73% des cas. (17 patientes)

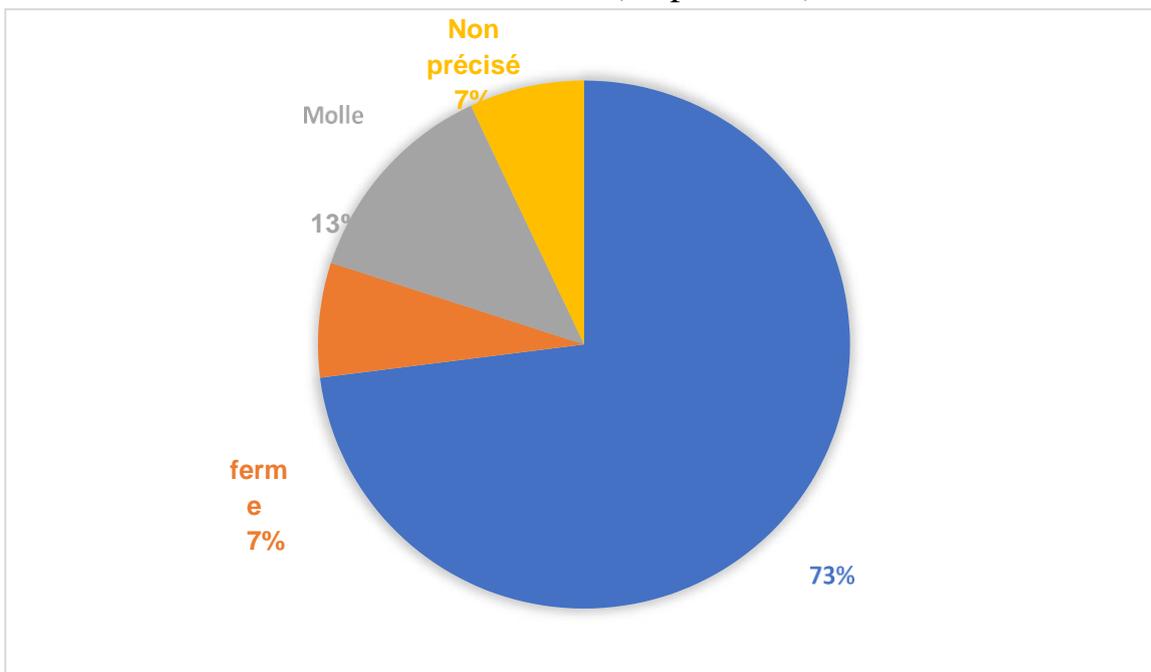


Figure 12: Répartition selon la consistance du nodule à l'examen clinique

3.5 Mobilité du nodule

Le caractère mobile de la tumeur était majoritairement retrouvé chez 18 patientes soit donc 80 % des cas. Il était fixe par rapport aux deux plans chez 3 patientes (13 % des cas).

Et fixe par rapport au plan superficiel / mobile par rapport au plan profond chez 2 patientes soit 8% des cas.

3.6 Les aires ganglionnaires

La palpation des aires ganglionnaires a permis de retrouver des :

- Adénopathi
- Adénopathi On a classé ces différentes images selon la classification de l'ACR : (annexe2)
- Pas d'adénc ACR4 : 9 images soit 40% ACR5 : 12 images soit 53% La classification soit donc 0% ACR n'a pas été précisée chez 2 patientes.

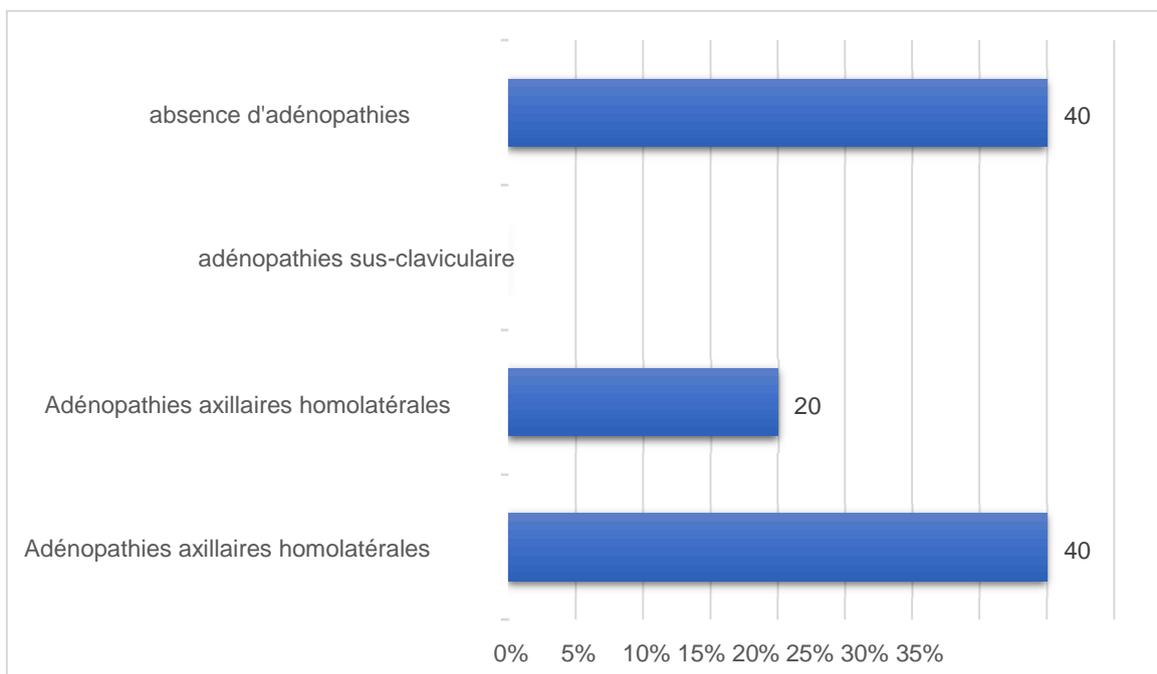


Figure 13: Répartition des patientes selon des adénopathies régionales.

III -Étude para clinique :

1. Mammographie:

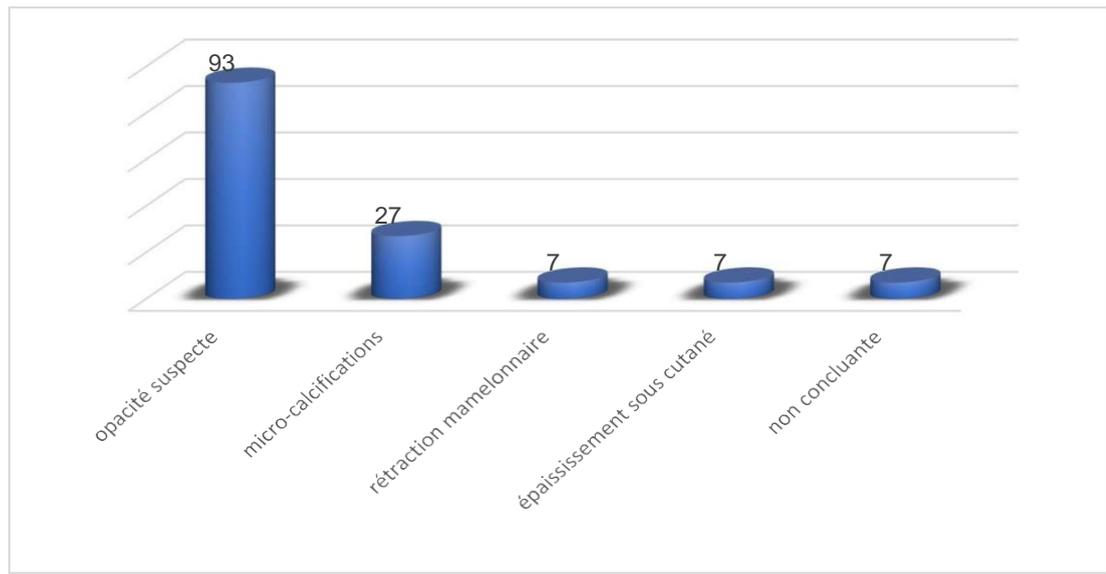


Figure 14: Aspects mammographiques du CLI

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie soit 100% des cas, qui a objectivé une image suspecte de malignité chez 93% des cas (21 patientes) et associée à des micro calcifications chez 27 % des cas (6 patientes).

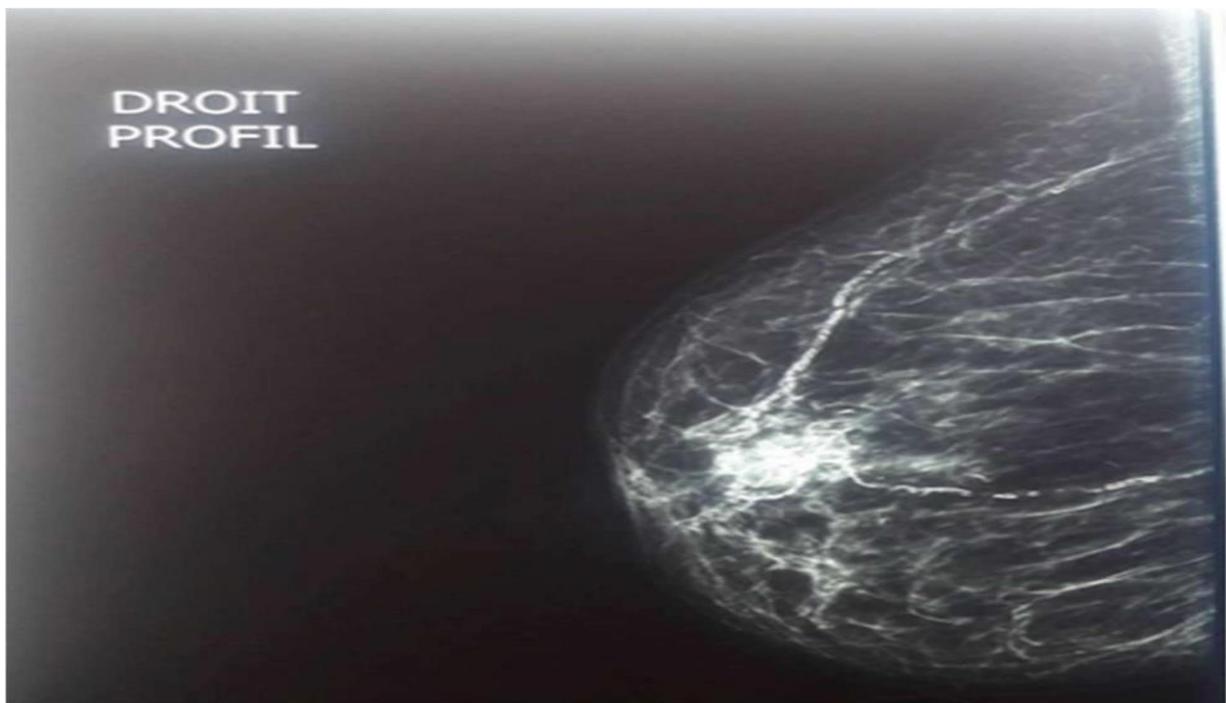


Figure 15: Mammographie, Opacité retro-aréolaire de contours flous sur une incidence

De profil du sein droit.

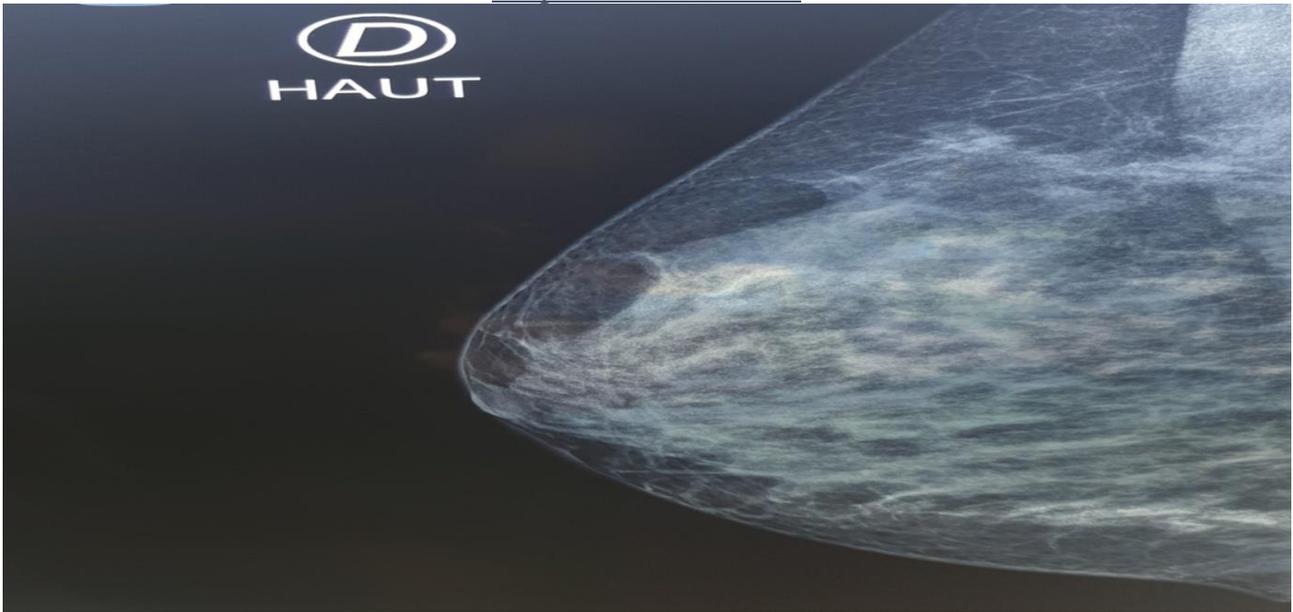


Figure 16: masse de QSE du sein gauche avec aspect de mastite

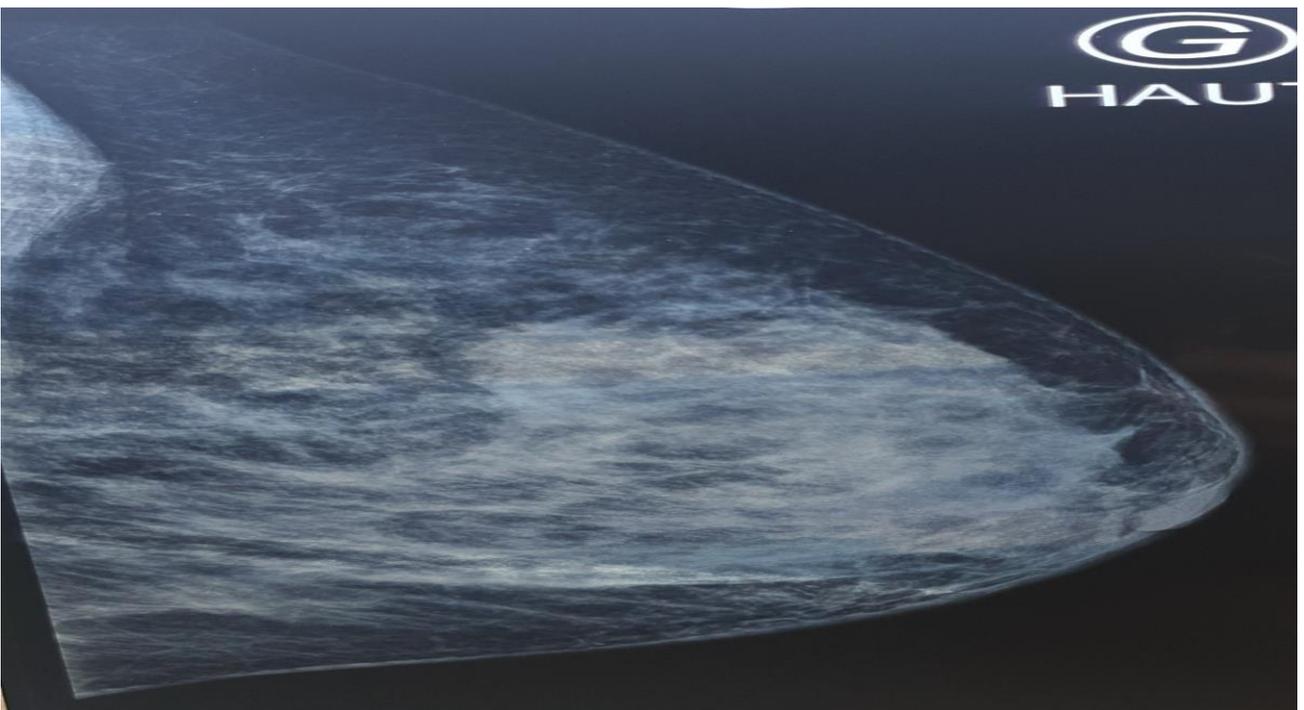


Figure 17: surcroit d opacite du QSE du sein gauche d aspect hypoechogene heterogene classe ACR4

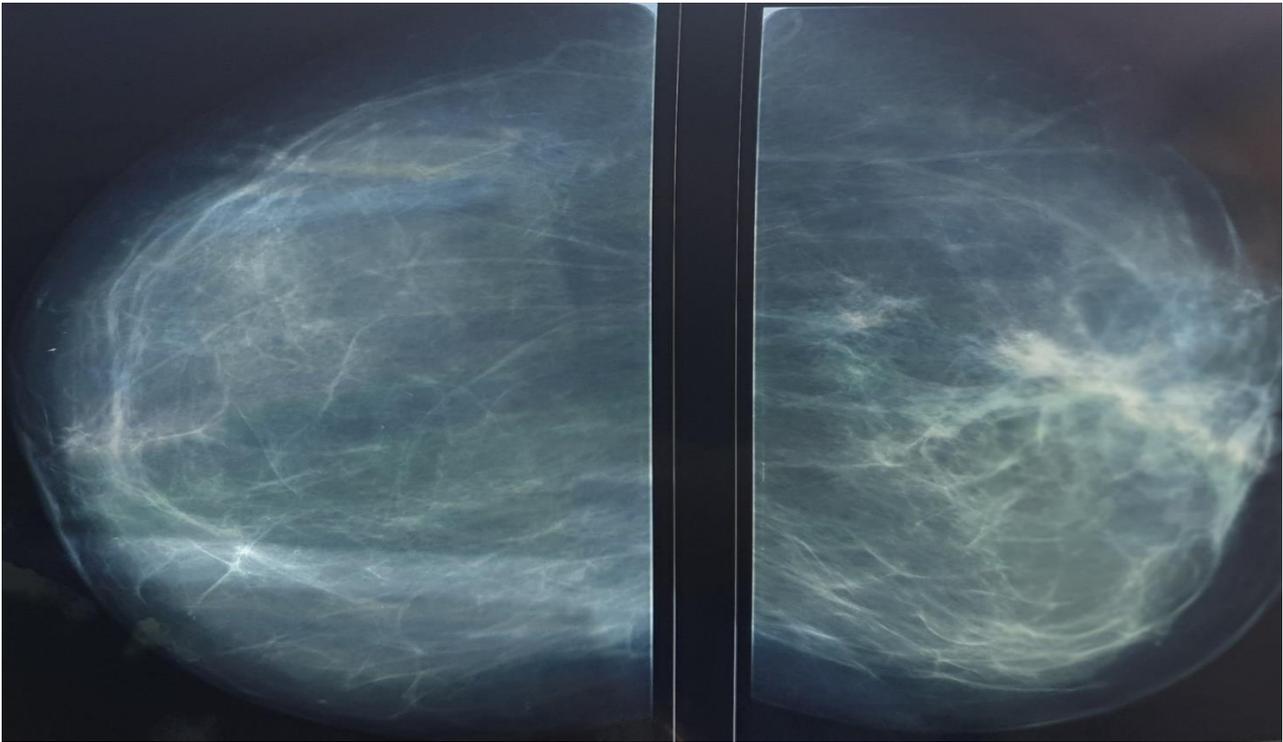


Figure 18 : opacite au niveau QS du sein gauche avec des microcalcifications

2. Échographie mammaire:

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé :

- Une formation hypoéchogène et / ou hétérogène avec des contours flous. Suspecte dans 23 cas soit 100%.
- Micro calcifications dans 6 cas soit 27%.
- Épaississement du tissu sous cutané dans 1 cas soit 7%
- Adénopathies axillaires dans 20 cas soit 87%
- Multi focalité (foyers disséminés dans le même quadrant) a été retrouvée chez 4 patientes soit 20%
- Multi centr icité (foyers disséminés dans d'autres quadrants) a été objectivée chez 1 patiente soit 7%
- La bilatéralité a été retrouvée chez 4 patientes soit 17%



Figure 19: Présence de 2 formations arrondie, hypoéchoïque homogène a petit axe avec qq axillaire gauche, bien différencie a vascularisation hilare

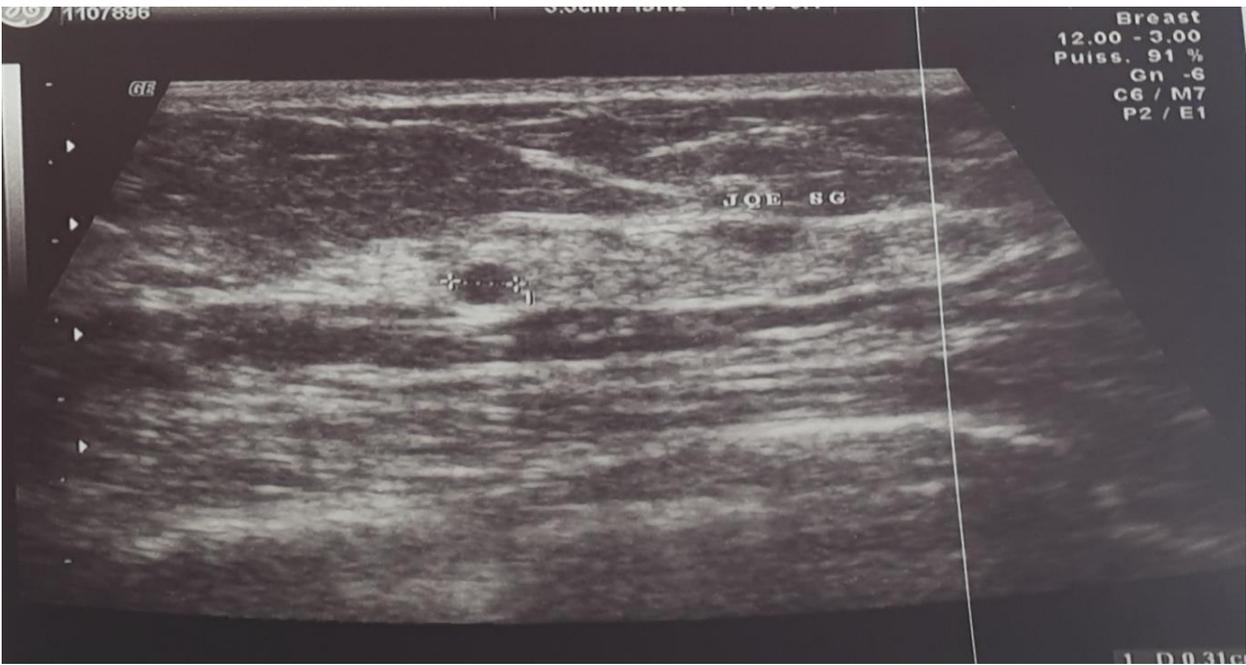


Figure 20: Masse suspecte a la jonction des quadrants interne du sein droit avec adénopathie axillaire, classe ACR4

3. Imagerie par résonance magnétique:

L'IRM a été réalisée chez 6 patientes soit 30% des cas. Les résultats de ces IRM ont été classés ACR5

4. Examen histopathologique:

L'examen histologique a été pratiqué chez toutes les patientes en utilisant différents moyens de prélèvement notamment la biopsie mammaire au trucut et l'examen extemporané

Type de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Biopsie au trucut	20	87%
Extemporané	3	13%
Total	23	100%

Tableau 2: Répartition des patientes en fonction du moyen de prélèvement

IV Bilan d'extension :

1. Clinique:

Il a été réalisé chez toutes les patientes et s'est révélé positif chez 7 patientes, l'examen clinique a mis en évidence la présence associée de :

2. Para cliniques:

a. Radiographie pulmonaire

Réalisée chez toutes les patientes, elle a montré un comblement du cul de sac pleural droit chez une patiente, et la présence d'opacités pulmonaires suspectes chez une autre patiente.

b. Echographie abdomino-pelvienne

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé la présence de lésions hypo-échogènes hépatiques évoquant l'origine secondaire chez 3 patientes.

c. Scintigraphie osseuse

Réalisée chez 3 patientes, elle a objectivé la présence de foyers d'hyperfixation évocateurs de métastases osseuses du cancer du sein chez 2 patientes.

d. TDM thoraco-abdomino-pelviennne

Elle a été réalisée chez 10 patientes et a objectivé :

Des localisations secondaires digestives chez 3 patientes, osseuses chez 2 patientes et respiratoires chez 2 patientes.

V-Prises-en charge thérapeutique:

Le traitement du cancer du sein est multimodal, basé sur l'association d'un traitement locorégional et d'un traitement systémique. Le traitement locorégional repose sur la chirurgie et la radiothérapie, quant au traitement général, qui fait appel à la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.

1-Chirurgie :

21 patientes ayant subi une intervention chirurgicale soit 93% des cas.

a. Patey

La chirurgie radicale type Patey a été pratiquée dans 16 cas soit 73% de notre série.

b. Traitement conservateur

La chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 4 patientes soit 20 % des cas

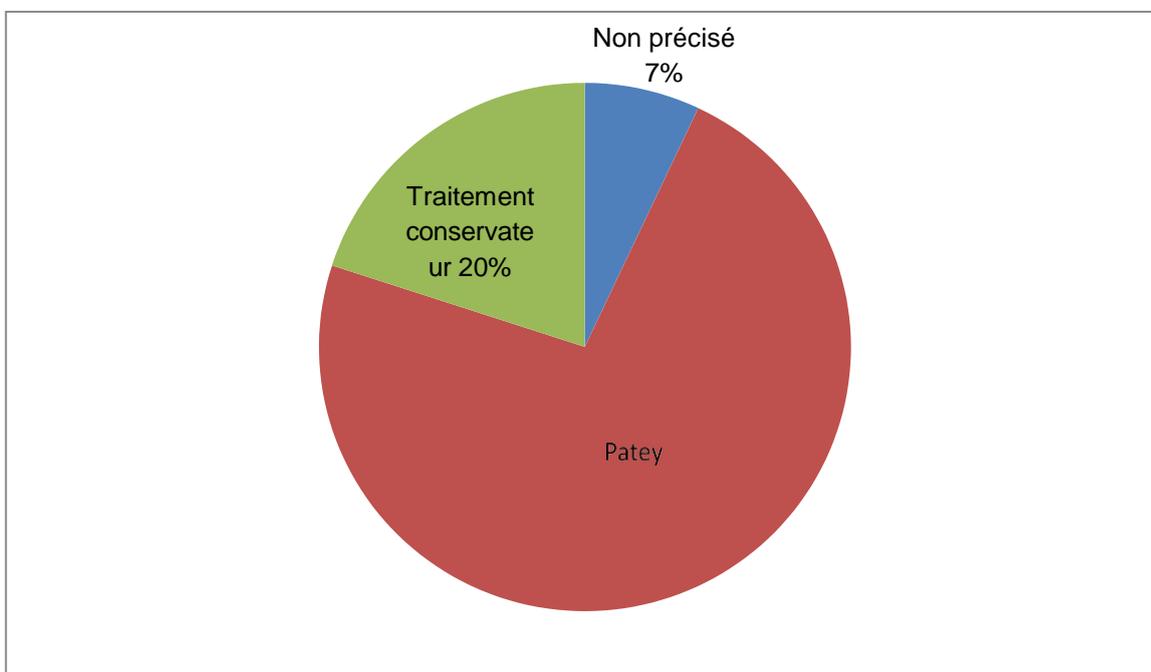


Figure 21: Répartition selon les modalités de traitement chirurgical.

c. Examen histopathologique :

c-1 Type histologique :

L'étude anatomo-pathologique a conclu à un carcinome lobulaire invasif chez toutes les patientes, associé à :

- ✓ Un carcinome canalaire infiltrant chez une patiente
- ✓ Carcinome lobulaire in situ chez une patiente

c-2 Envahissement ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez toutes les patientes opérées, le nombre de ganglions prélevés était déterminé chez toutes les patientes et le nombre moyen prélevé était de 11 ganglions.

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 18 patientes soit 80 % des patientes opérées.

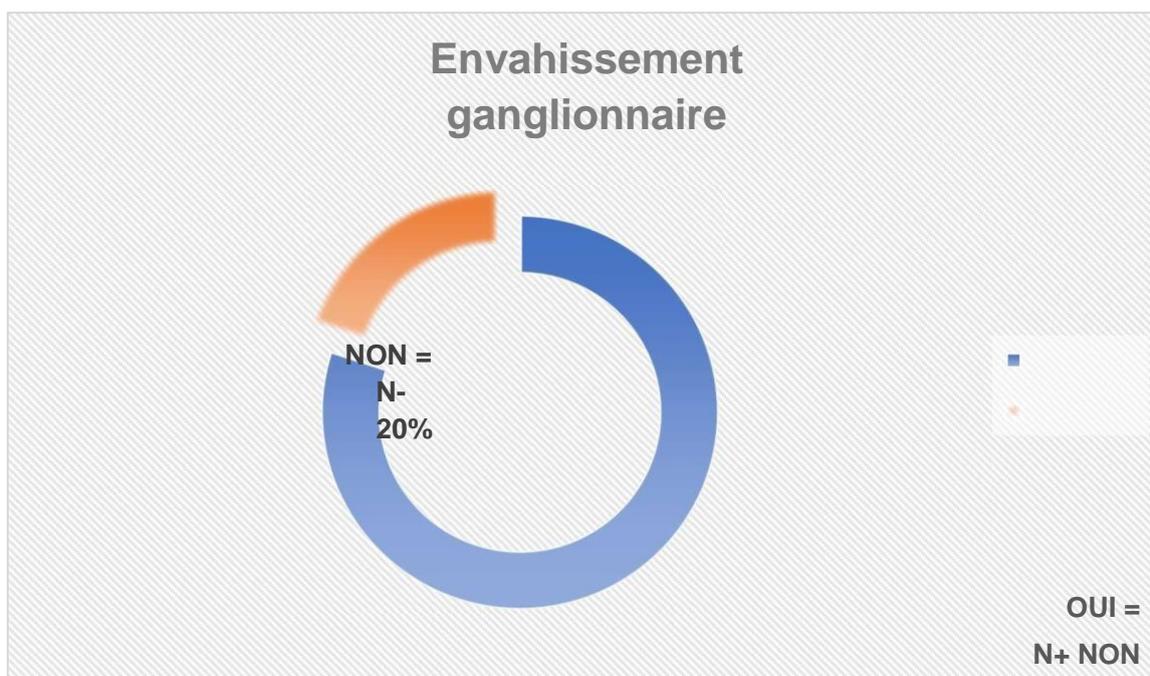


Figure 22: Répartition selon l'envahissement ganglionnaire

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

La répartition des cas selon la classification histopathologique pTNM est représentée par :

- ✓ pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire (6 cas)
- ✓ pN1 : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions.
- ✓ pN2 : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions.

✓ pN3 : métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions.

MBRE DE GG ENVAHIS	EFFECTIF	POURCENTAGE %
Entre 1 et 3 (pN1)	3	15%
Entre 4 et 9 (pN2)	12	50%
Au moins 10 (pN3)	7	28%

Tableau 3: Répartition des patientes en fonction du nombre de ganglion envahis

Non précisé	1	7%
TOTAL	23	100%

c-3- Effraction capsulaire

Pour les 23 cas d'envahissement ganglionnaire positif on note 7 cas de rupture capsulaire soit un pourcentage de 33%.

c -4- emboles vasculaires:

4 Cas d'emboles vasculaires soit 20% ont été noté dans notre étude

c-5-Grade histopronostique de SCARF-BLOOM et RICHARDSON(SBR)

Le grade SBR a été précisé chez toutes les patientes, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II retrouvé dans 12 cas soit 54%, suivi du SBR III dans 7 cas soit 33 %, alors que le SBR I ne représente que 4 cas soit 13%.

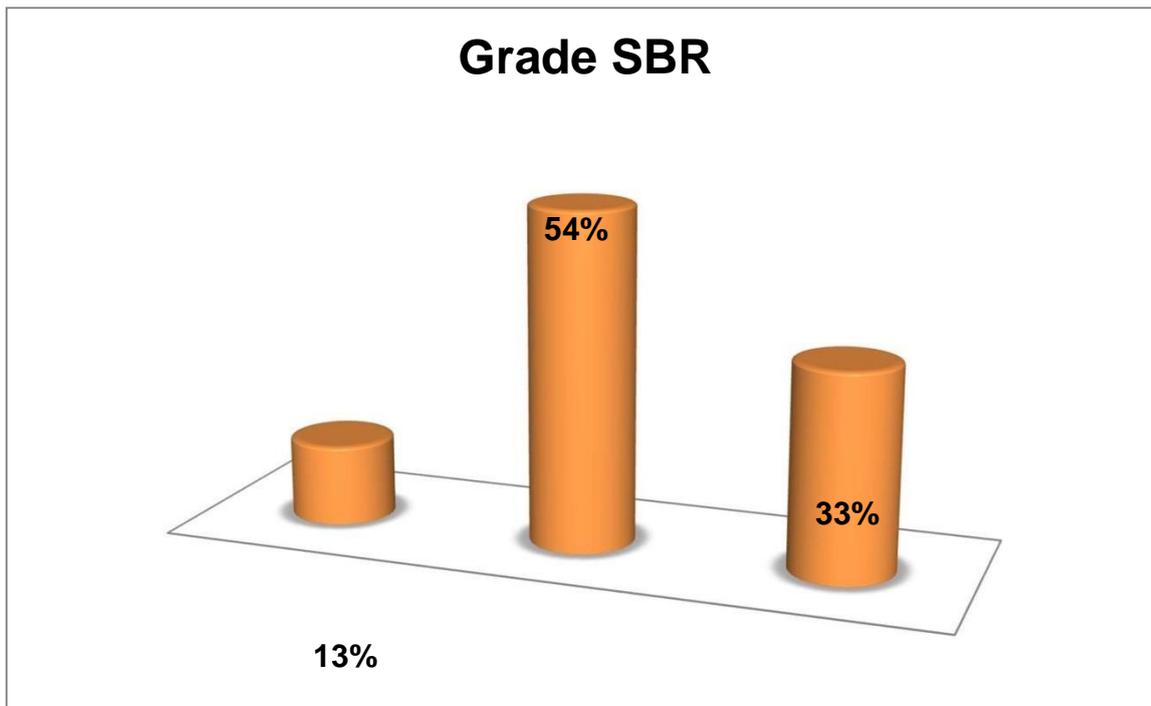


Figure 23: Répartition des patientes selon le grade SBR.

c -6- resultats immunohistochimiques:

❖ **Récepteurs hormonaux:**

Le dosage des récepteurs hormonaux a été précisé chez 22 patientes soit 93% des cas (RE étaient positifs chez 21 patientes / RP positifs chez 22 cas)

Alors que chez 1 patiente soit 7% des cas, leur statut hormonal n'a pas été précisé.

❖

❖ **Récepteurs aux HER2 :**

Sur les 23 patientes de notre série, l'évaluation HER2 a été précisée chez 13 patientes soit 60% des cas

HER2 était positif dans 7 cas soit 33%.

HER2 était négatif ou FISH négative dans 16 cas soit 67%.

❖ **Ki67:**

Précisé chez 7 patientes soit 33% des cas.

d. Classification pTNM:

d-1-Stade T :

Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes, elles ont été retrouvées chez 12 patientes de notre série, soit 54 %.

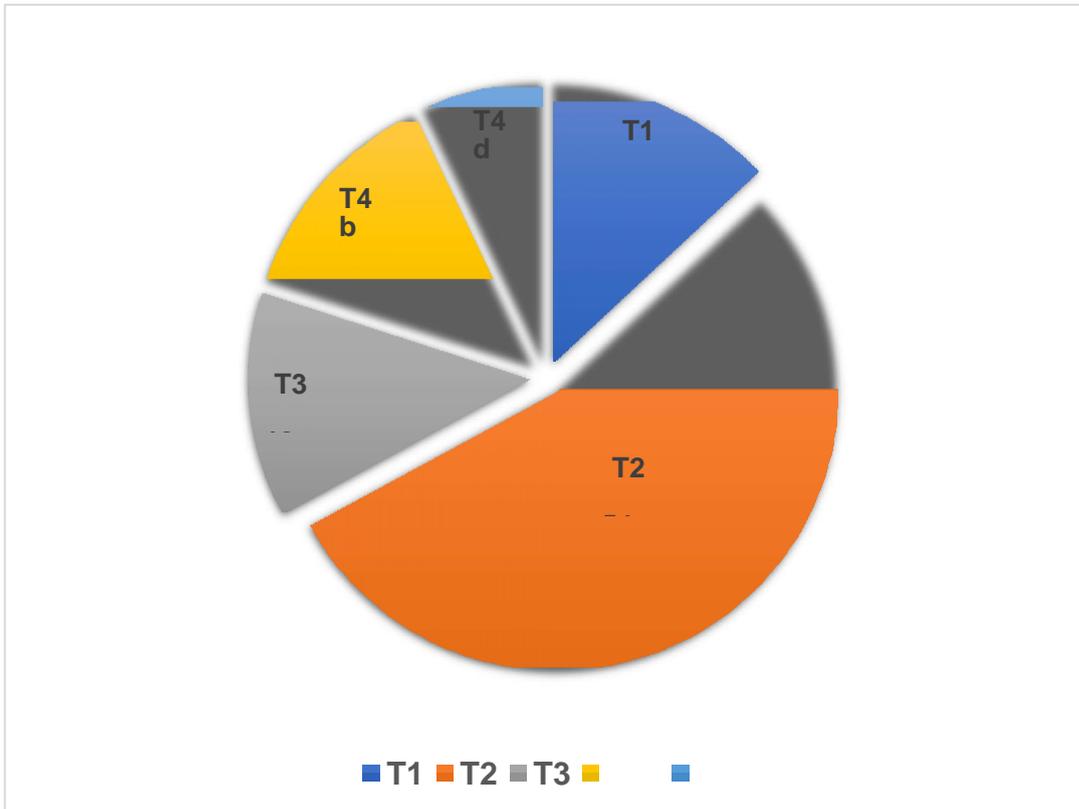


Figure 24: Répartition des patientes selon le Stade T de la tumeur

d-2-Adénopathies régionales N:

L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux a été évalué chez toutes les patientes soit 100% des cas. Le stade N2 était le plus fréquent chez 7 patientes soit 33% des cas.

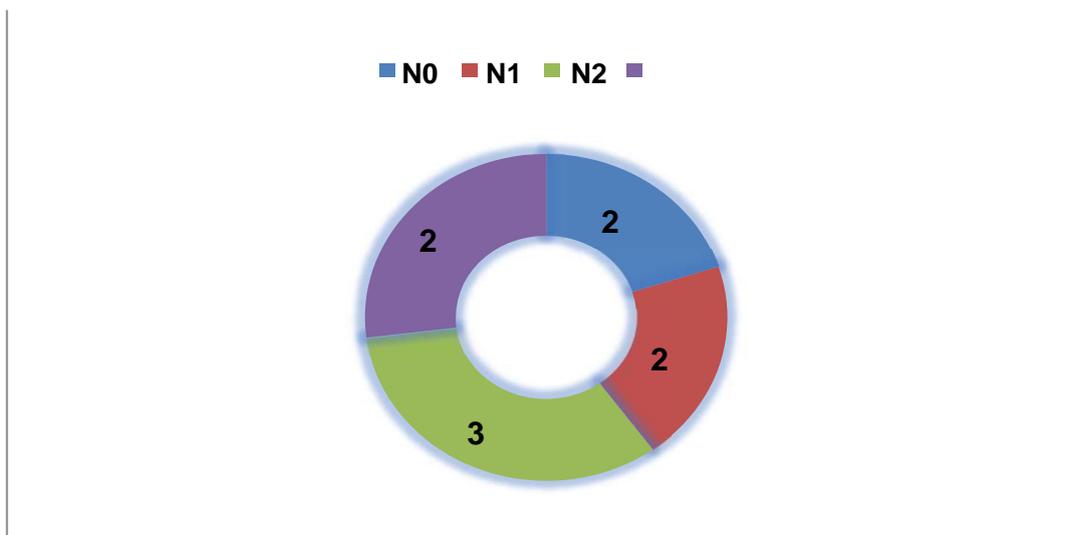


Figure 25 : Répartition des patientes selon des adénopathies régionales

d-3-Stade M:

Dans notre série, 4 patientes présentaient des métastases au moment du diagnostic. Ce qui correspond à 20% des cas. L'examen clinico- paraclinique a mis en évidence la présence de localisations secondaire pulmonaires, osseuses et digestives.

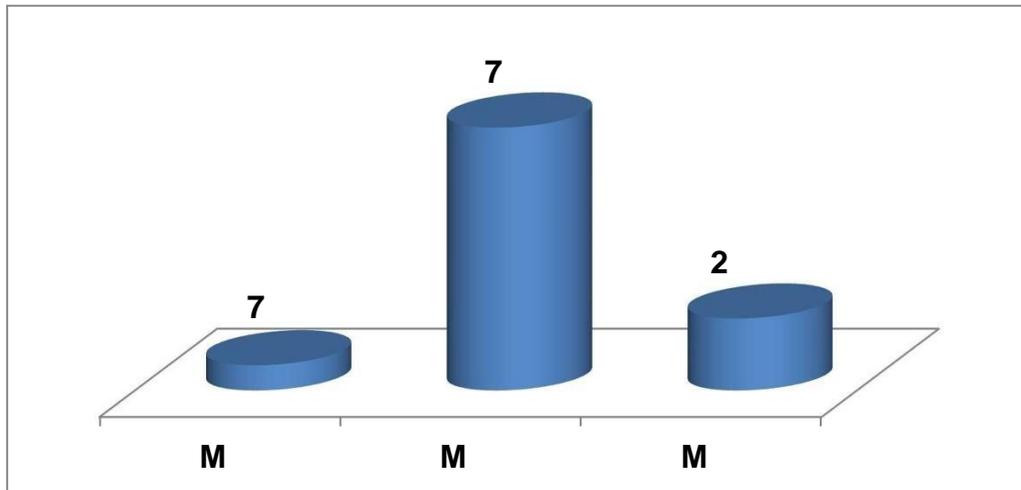


Figure 26: Répartition selon le stade M de la classification pTNM du cancer du sein

2. Chimiothérapie:

2.1 Chimiothérapie néo-adjuvante

Réalisée avant le traitement locorégional, elle a été indiquée surtout dans les formes avancées (T3, T4) et inflammatoires. Cette chimiothérapie a été réalisée chez 7 malades soit 33.3%, un schéma séquentiel « PACSO1 :3 FEC 100(5 fluorouracil, epirubicine, cyclophosphamide),3Docetaxel»utiliséchezces4patientes,4curesd’anthracyclines(AC 60) puis 3 cures de taxanes (Docetaxel) chez 3patientes.

2.2 Chimiothérapie adjuvante

Débutée à une moyenne de 6 semaines après l’acte opératoire, elle a été adoptée chez 11 patientes, elle comportait un schéma séquentiel (PACSO1) : 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel.

3. Hormonothérapie:

16 cas ont bénéficié d’une hormonothérapie soit 70% dont :

13 patientes ont été traitées par Tamoxifène, 3 autres par l’inhibiteur de l’aromatase de 3ème génération létrozole.

4. Radiothérapie:

16 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie soit 70 % des cas et de type conformationnelle (radiothérapie externe) :

12 Patientes ont bénéficié d'une radiothérapie à raison de 50 Gy sur la paroi après Patey et 46 Gy sur les ganglions avec un fractionnement classique de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine

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

Cette radiothérapie a été responsable des complications chez 4 patientes à type de radiodermite chez 3 patientes et radiomucite chez une patiente.

VI -Evolution

- Rémission complète pour 10 patientes
- 4 patientes ont été perdues de vue.
- 4 patientes sont encore sous traitement avec une bonne évolution
- 3 patientes ont présenté des métastases et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie (protocole non précisé)

VII - SURVIE :

On a noté 1 seul décès dans notre étude : la patiente était au cours des séances de la chimiothérapie.)

DISCUSSION

I. Rappels

A. Historique :

EWING, dans la première édition de son travail « maladies néoplasiques » en 1919, a présenté deux microphotographies de manifestations lobulaires et canalaire d'une lésion du sein, EWING n'a donné aucun nom à cette lésion [7].

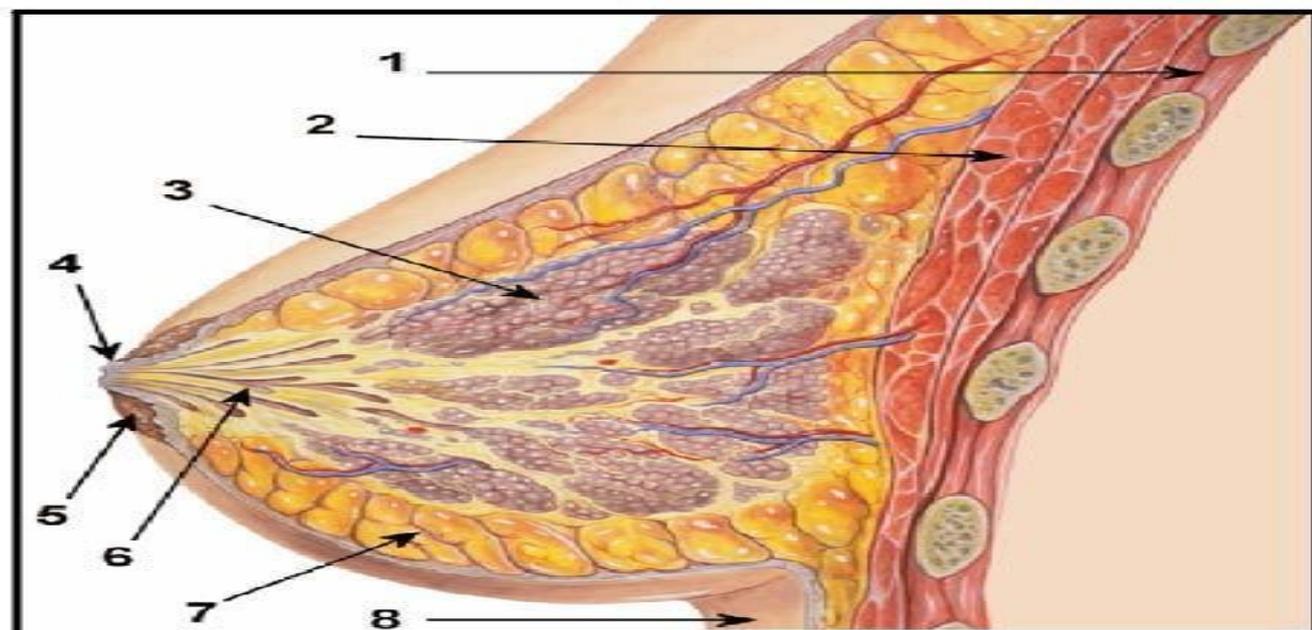
FOOTE et STEWART en 1941 [8], ont utilisé le terme carcinome lobulaire pour décrire les lésions in situ caractérisées par un arrangement linéaire des cellules néoplasiques (en file indienne) avec une tendance à croître d'une manière circonférentielle autour des conduits et des lobules, associé à une réaction stromale des moplastique. Ces auteurs considéraient la lésion lobulaire non infiltrante à elle seule comme un type particulier et rare de carcinome du sein. Ils ont défini plus tard en 1946

B. Anatomie du sein :

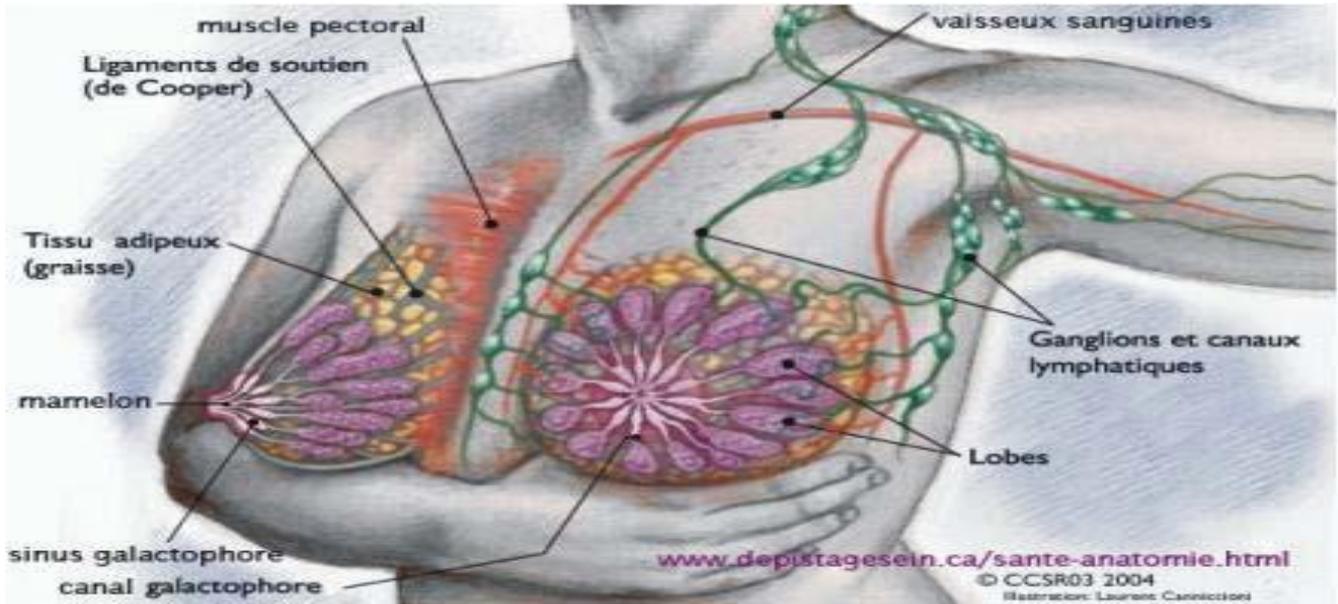
Le sein (ou glande mammaire) est un organe complexe par la très grande variété d'aspects anatomiques qu'il peut revêtir, mais également par son organisation pluritissulaire. Sa complexité provient aussi du fait qu'il associe tissu glandulaire, peau et une entité anatomique à part entière : La plaque aréolo- mamelonnaire (PAM).

Sa fonction biologique chez la femme est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né

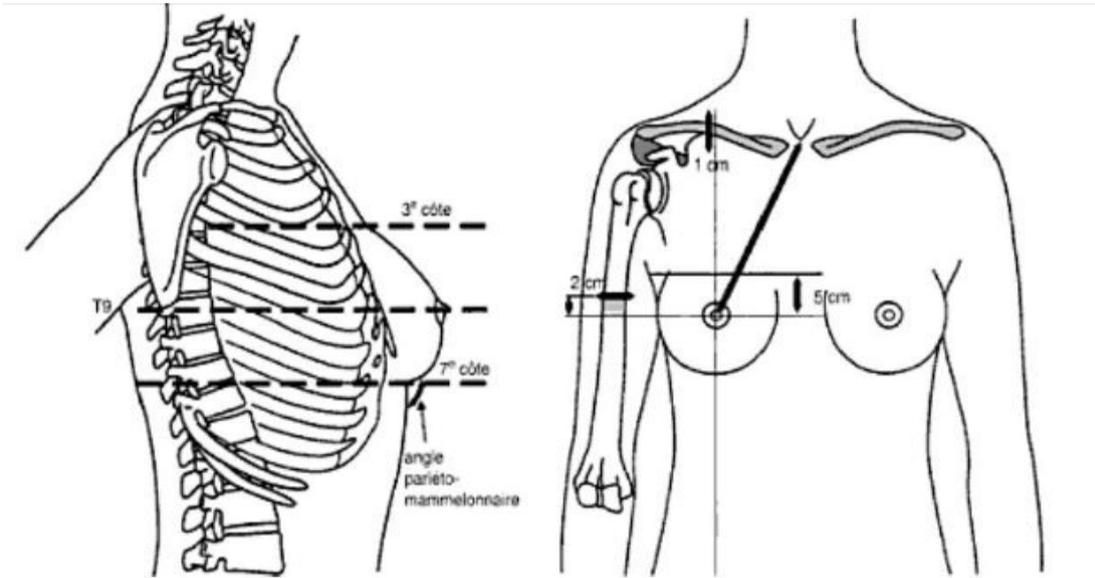
Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte, le mamelon se situant au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui créé le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.



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



Coupe sagittale du sein



Topographie et anatomie externe

II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

a. Incidence et fréquence :

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Les carcinomes canauxiaux infiltrants et les carcinomes lobulaires infiltrants représentent plus de 90% de l'ensemble des types histologiques du cancer du sein invasif [10].

Le carcinome lobulaire représente 2,8 % à 6 % de l'ensemble des lésions malignes du sein. Il constitue, par sa fréquence, le deuxième type histologique après le cancer galactophorique (canauxiaux) dont la fréquence est de 85% [5.6]

1 Carcinome lobulaire in situ (CLIS) [11.12] :

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

Le CLIS est une lésion rare : son incidence est de 2 à 3 % des cancers du sein.

Il est considéré comme un facteur de risque de cancer invasif plus qu'un état cancéreux. Sa fréquence varie selon les auteurs entre 0,8 et 3,8 %, et il est retrouvé sur 0,8 à 2 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes.

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

1 Carcinome lobulaire invasif (CLI) :

L'incidence du CLI est comprise entre 10% et 15%. [13, 14]. Les revues de la littérature ancienne ont montré que l'incidence du CLI était de 3 à 4,2%, il y a 30-40ans [15.16]. Elle a donc nettement augmenté et ce, essentiellement chez les femmes ménopausées.

Il est classé le deuxième type histologique le plus fréquent, après le cancer infiltrant de type non spécifique (CINS). Son incidence est en nette croissance [17].

L'augmentation semble être liée à la fréquence de l'utilisation du traitement hormonal substitutif après la ménopause qui pourrait multiplier le risque de développer cette affection par 2 à 3 et de manière beaucoup plus importante que pour le carcinome

infiltrant de type non spécifique. Il métastase préférentiellement au niveau des séreuses et plus particulièrement au niveau péritonéal [18].

Cette augmentation a été également démontrée dans notre étude avec une augmentation de la fréquence du CLI allant de 7.14% en 2017 pour atteindre le 8.64% en 2019.

Selon l'étude de N. Wasif, aux Etats-Unis, le CLI représentait 10,56% de l'ensemble des cas de cancer du sein [19].

En Corée du sud, cette fréquence est estimée à 2,80% selon l'étude de Jung [20]. Alors qu'en France Sastre Garau a retrouvé une fréquence de 6,50% [21].

Dans notre série le CLI du sein a été retrouvé chez 23 patientes, sur 723 cas de cancers du sein soit un pourcentage de 3.18 % des cancers du sein.

Auteurs	Fréquence %
N. Wasif [19]	10.56
Jung [20]	2.80
Sastre Garau [21]	6.50
Notre étude	3.18

Tableau 4: *La fréquence du carcinome lobulaire infiltrant selon les différentes séries*

3 -Association du CLIS et du Carcinome infiltrant :

Le CLIS peut être associé à d'autres types de carcinomes infiltrants que Lobulaires Dans notre série, un seul cas a été rapporté du CLIS associé au CLI.

b. Age :

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [22]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale. Par contre aucune étude n'a été rapportée sur un lien entre le carcinome lobulaire et l'âge des premières menstruations.

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause, dont le mécanisme est la production prolongée des hormones ovariennes [23].

La moyenne d'âge chez la femme atteinte de carcinome lobulaire infiltrant varie selon les auteurs. Plusieurs études ont montré que les patientes avec carcinome lobulaire infiltrant se présentent au moment du diagnostic avec un âge généralement plus avancé que les patientes avec CCI. [21, 24, 25, 26].

Selon l'étude de Wasif aux USA, la moyenne d'âge était de 64,9 ans [19]. Dans la population asiatique et selon l'étude de Jung [20], les CLI touchent des femmes 10 à 20 ans plus jeunes, en effet l'âge moyen de survenue de ces tumeurs était de 48,4 ans.

Alors qu'en France et selon l'étude de Sastre Garau le moyen âge était de 57.2 ans [21].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue du CLI était de 47 ans avec des extrêmes allant de 31 à 67 ans et la tranche d'âge 47-54 ans était la plus touchée avec un taux de 46.70%. Alors on note que les résultats de notre étude se rapprochent des constatations épidémiologiques.

c. Facteurs de risques :

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

1 Age de la ménarche :

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles surviennent tôt plus le risque augmente [27,28], alors qu'une puberté tardive confère une protection [29]. Mais l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants.

Dans notre série l'âge de la ménarche varie entre 12 et 16 ans chez 69% des cas avec une prédominance de l'âge de 12 ans chez 30% des cas.

2 Parité /l'âge de la première grossesse:

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares [30]. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [31]. Toutefois il n'y a pas d'étude qui rapporte l'existence d'un lien entre les carcinomes lobulaires et la multiparité ou la nulliparité.

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

En effet, la grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes [32].

Dans notre série, les résultats sont discordants avec les données de la littérature, la nulliparité ne représente que 21 %, alors que le taux de multiparité est de 69 % et les paucipares 8,6%.

3 - Contraception hormonale:

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

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulterait sera important [33].

Dans notre étude : 11 femmes étaient sous contraception hormonale soit 47% ; alors que

12 femmes ne prenaient pas de contraception hormonale (53%).

4-Statut hormonal :

Concernant l'âge de la ménopause, un âge tardif expose à un risque accru de cancer du sein, en raison d'une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri- ménopause [34,35].

Dans notre série, parmi les 23 patientes : 14 cas étaient ménopausées soit 60% et 09 patientes étaient encore en activité génitale soit 40%. L'âge de la ménopause était compris entre 45 et 52 ans.

5 - Allaitement :

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogenèse mammaire [36,37].

Il faut noter également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires, ce qui pourrait expliquer pour Henderson [38] un rôle protecteur.

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein [36].

Parmi les 23 cas, 15 allaitaient au sein soit 65%, la durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans notre étude.

- Antécédents de mastopathie :

a. Antécédent personnel :

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

Dupont et Page dans une série de 1835 patientes [39] ont montré que l'adénofibrome Était un facteur de risque de survenue de cancer du sein à long terme. Ces cancers peuvent être de tout type, canaux ou lobulaires, infiltrants ou "in-situ".

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie bénigne a été retrouvé chez 3 patientes

A antécédent familial :

Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de survenue de cancer du sein. En effet une étude épidémiologique a montré que le risque augmente de 80 % lorsqu'il existe un antécédent au premier degré, de trois fois si deux antécédents du premier degré coexistent et de quatre fois en cas de trois ou plus antécédents [40].

Les femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale soient 20 à 30 %, mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques. La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li-Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées [41].

Le CLI est associé dans 6 à 17 % des cas à des antécédents familiaux de cancer du sein. Plusieurs auteurs indiquent une augmentation de la fréquence du carcinome lobulaire associée à des antécédents familiaux, surtout maternelles [42 .43]. Dans notre série, 5 patientes (21%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein

III. Caractéristiques cliniques :

1. Délai de consultation :

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

Au Maghreb arabe Le délai moyen de consultation selon l'étude de Khlifi en Tunisie était de 7,8 mois en moyenne [44]. Alors qu'au Maroc et selon l'étude d'El Alouani ce délai était de 7 mois [45].

Quand à nos patientes, elles ont consulté dans un délai moyen de 6 mois avec des extrêmes de 01 mois à 18 mois, et seulement 26% de ces patientes ont consulté avant 3 mois.

Les différentes series	Le délai d'évolution
Khelifi [44]	7.8 mois
El Alouani [45]	7 mois
Notre étude	6 mois

Tableau 5: *Le délai d'évolution du CLI selon les différentes séries*

2 -Circonstance de découverte :

Le cancer lobulaire a une symptomatologie, en général, moins riche que le carcinome intra-canaire, se traduit souvent par une masse mal limitée, assez volumineuse, difficilement palpable, aux contours mal définis, ressemblant parfois à une zone de consistance mastosique [46.6].

Le caractère pauci symptomatique du carcinome lobulaire peut expliquer son diagnostic souvent tardif [47].

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

Dans l'étude effectuée par Khelifi [44], l'autopalpation d'un nodule du sein constituait le motif de consultation le plus fréquent avec un taux de 87,8 %, de même pour El Alouani [45] avec un taux de 80 %.

Dans notre étude, l'autopalpation d'un nodule du sein était le mode de découverte le plus fréquent des CLI, avec un taux de 82 %, conformément aux données de la littérature.

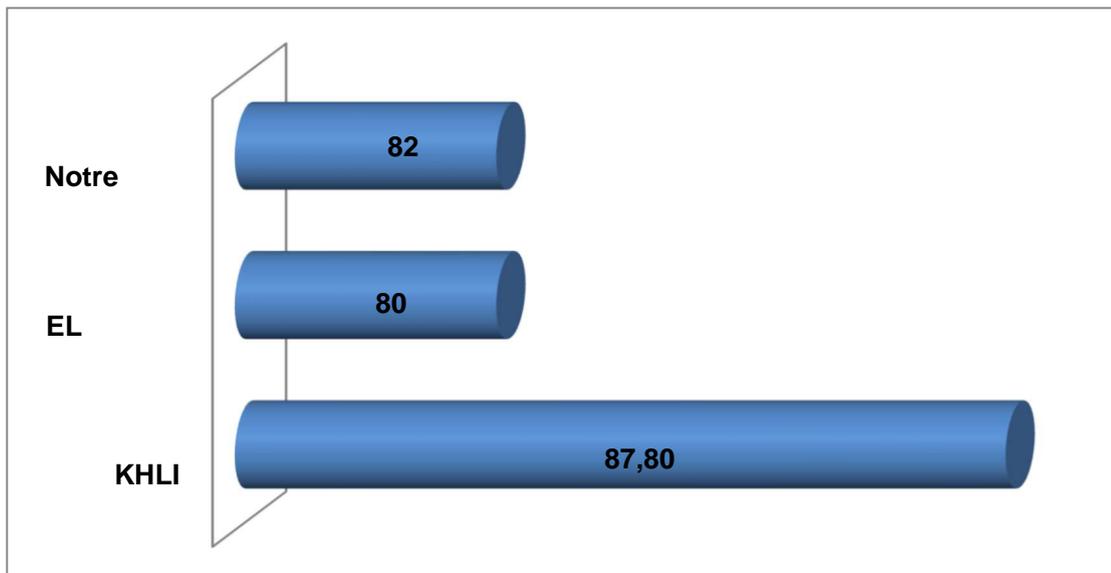


Figure 27: L'autopalpation d'un nodule du sein selon les différentes séries.

3-**Caractéristiques cliniques du carcinome lobulaire :**

3.1. Le siège :

Le cancer lobulaire siège plus fréquemment dans le sein gauche que dans le sein droit, préférentiellement le quadrant supéro-externe (QSE) [6].

Dans notre série, le siège le plus fréquent était le sein gauche chez 52% des cas. On a noté aussi une prédominance au niveau du quadrant supéro externe (QSE) avec un taux de 56.5%.

3.2. La taille :

En termes de taille de la tumeur, le carcinome lobulaire infiltrant est caractérisé par une taille tumorale volumineuse au moment du diagnostic. Cela serait expliqué par le fait que les CLI ont une réaction stromale moins marquée, voire absente, à l'origine d'une infiltration insidieuse de la glande mammaire sans élaboration de masse tumorale, ce qui rend la lésion impalpable et invisible, à la fois cliniquement et à la mammographie [21 .24].

Un grand nombre d'auteurs ont rapporté, l'existence d'une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic des carcinomes lobulaires, par rapport aux carcinomes canauxiers.

D'après l'étude de Sastre Garau [21], ils ont analysé 726 cas de CLI et 10061 cas de CCI : 42.5% des patientes ayant un CLI avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm

contre 45% dans les CCI, 19% des cas ayant un CLI avaient une taille supérieure à 5cm contre 12% seulement des CCI. 27% des cas de CLI et 25.5% des cas de CCI avaient une taille

Pour N. Wasif aux USA, 66.30% de patientes étudiées ayant un CLI avaient une taille tumorale

<2 cm, 29.10% avaient une taille tumorale entre 2 et 5 cm alors que seulement 4.60% avaient une taille tumorale >5 cm [19].

Dans notre étude : 60% des patientes avaient une taille tumorale entre 2 et 5cm, alors que les tailles >5cm représentaient 27%, et 13% avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2cm

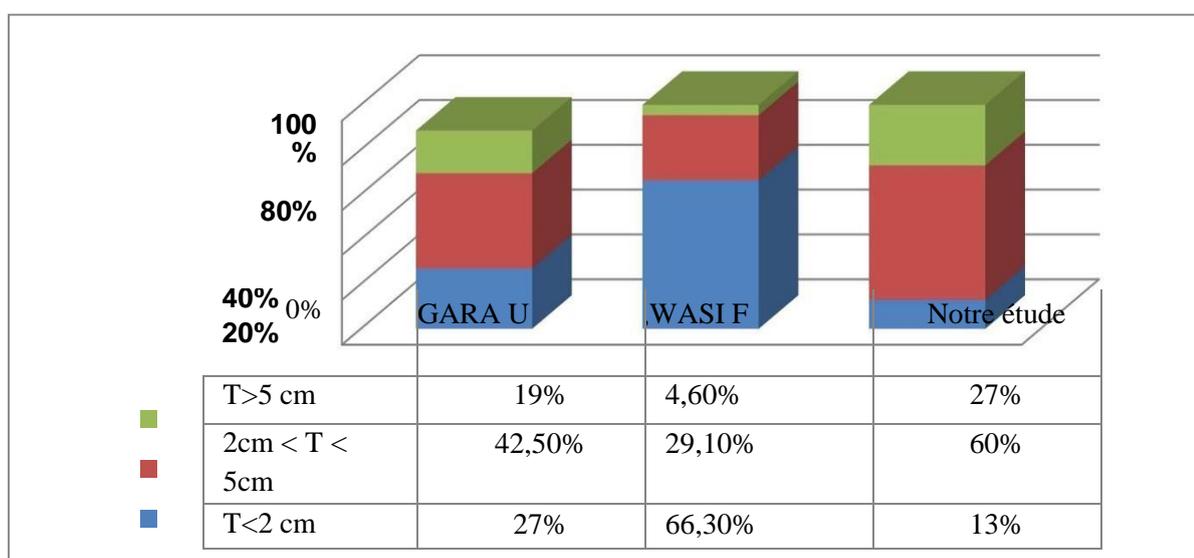


Figure 28: Taille du nodule dans les différentes séries.

3-3-La bilatéralité :

Le CLIS est bilatéral dans 30 à 35 % des cas, alors que le carcinome lobulaire invasif est bilatéral dans 25 % à 36 % des cas, ce qui conduit certains auteurs à pratiquer de façon systématique une biopsie controlatérale en miroir [12.48]. Actuellement Le diagnostic de cancer du sein bilatéral peut être suspecté : en dehors de toute expression clinique, lors de la découverte fortuite par écho mammographie du sein controlatéral, dans le cadre du suivi des cas de cancers du sein unilatéraux traités ou dans le cadre d'une mammographie de dépistage. Mais aussi peut être suspecté devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction du mamelon ou la découverte d'une adénopathie axillaire Le tableau diagnostique du cancer du sein bilatéral, le plus souvent rencontré dans la littérature, associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale dans 43,5 % des cas [49].

Dans notre série la bilatéralité a été retrouvée chez 2 patientes soit 08%.

3-4 Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire axillaire est considérée comme l'un des principaux prédictors de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein invasif. tumorale inférieure à 2 cm.

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

Le nombre de ganglions lymphatiques atteints est également utilisé pour prendre des décisions de traitement adjuvant. Bien que les carcinomes lobulaires infiltrants ont tendance à être diagnostiqués à un stade plus avancé que les carcinomes canaux, devant les problèmes diagnostiques décrits ci-dessus, et malgré la grande taille des CLI, il a été observé que le taux d'envahissement ganglionnaire lymphatique est le même ou même légèrement inférieur par rapport au carcinome canalaire infiltrant [24.6.50].

Selon les études de KHLIFI et El Alouani [44,45] des adénopathies axillaires homolatérales étaient retrouvées respectivement dans 45,90% et 51,66% des cas.

Dans notre étude, l'atteinte des aires ganglionnaires a permis de retrouver des adénopathies axillaires homolatérales « mobiles » chez 40 % des patientes et des adénopathies axillaires homolatérales « fixées » chez 20% des patientes. Soit donc 60% des patientes ayant des adénopathies axillaires homolatérales.

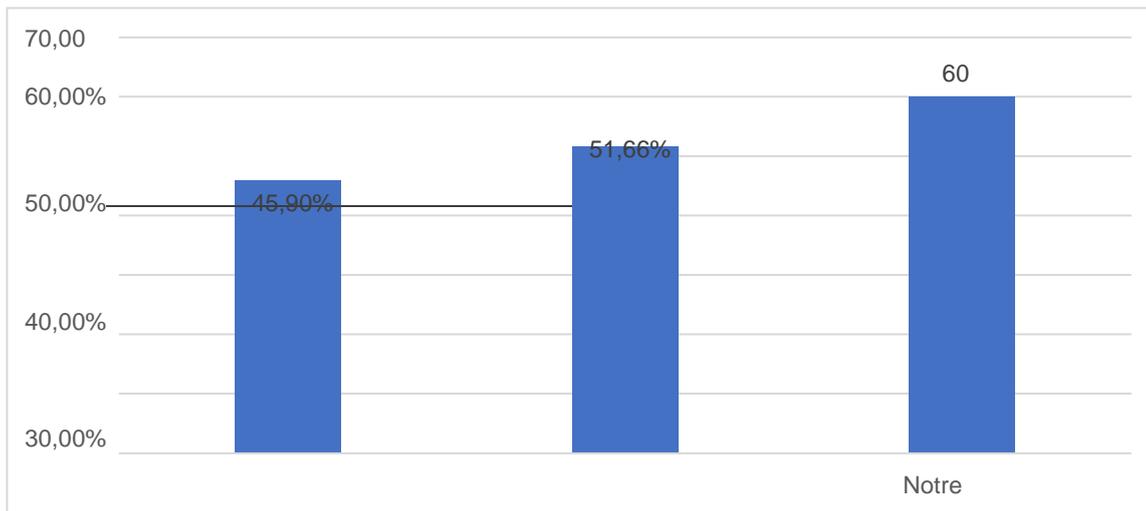


Figure 29: Atteinte ganglionnaire dans les différentes séries.

IV. ÉTUDE PARACLINIQUE :

A. Imagerie :

a-Mammographie [51.52]:

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

Les aspects les plus fréquemment rencontrés :

❑ ***Masse spiculée à centre dense :***

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

❖ ***Masse spiculée à centre non dense***

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

❖ ***Distorsion isolée de l'architecture :***

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

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

❖ ***Asymétrie focale de densité :***

Elle représente 5 à 16 % des aspects observés selon les séries. Une simple asymétrie de densité dans un sein dense doit attirer l'attention. La confrontation à l'examen clinique permet de retrouver parfois une masse indurée. Dans ces cas, les clichés centrés peuvent être négatifs et seule l'échographie mammaire permet de mettre en évidence un syndrome tumoral.

❖ ***Multifocalité :***

Une des particularités du CLI est sa tendance à la multifocalité.

❖ ***Les microcalcifications :***

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

Dans notre étude, la mammographie a objectivé des microcalcifications chez 27 % des malades

❖ ***Modifications cutanées :***

Cet aspect serait corrélé à une masse de grande taille, et de mauvais pronostic. Dans notre série, une rétraction cutanée et mamelonnaire a été retrouvée chez 7% des malades, et l'épaississement sous cutané a été objectivé dans 7 % des cas aussi.

❖ ***Mammographies occultes :***

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

On définit comme mammographie normale, l'absence de toute anomalie individualisable sur les 4 incidences de base du dépistage. Le plus souvent, il s'agit de seins denses (densités 3 et 4 du BIRADS).

L'échographie s'avère alors positive dans 80 à 90 % des cas. En dehors des seins denses,

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

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a objectivé une image suspecte de malignité chez 93% des cas.

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

Auteurs	Opacité	Micro-calcification	Asymétrie focale de densité %	Distorsion	Négatifs %	Autres signes
Uchiyama[53]	38	20	16	16	2	8
Weinstein[51]	30	–	5	10	48	7
Albayarak, ZK[54]	42	13	29	–	29	–
Notre étude	93	27	–	–	–	14

Tableau 6: *Aspects mammographiques du CLI.*

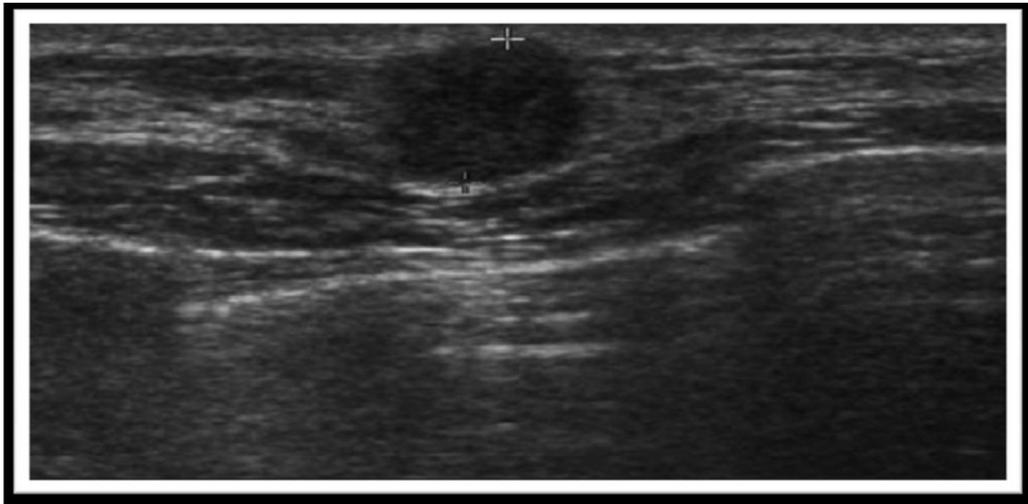
b- Echographie mammaire :

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

La sensibilité de l'échographie pour la détection des carcinomes lobulaires infiltrants est supérieure à celle de la mammographie, avec une sensibilité allant de 68% à 97%. Cependant, comme la Mammographie, l'échographie à tendance à sous-estimer la taille de la tumeur.

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

Pourtant le CLI ne présente pas de caractéristiques spécifiques en échographie permettant de le distinguer du CCI : on retrouve une masse hypoéchogène irrégulière à grand axe vertical. Le contenu est le plus souvent hétérogène ; les contours irréguliers sont flous, anguleux ou micro-lobulés. L'atténuation postérieure est inconstante, mais classique. Il semble que le halo hypoéchogène soit un signe déterminant et fréquemment retrouvé [53-54].



a- Masse hypoéchogène à contenu finement hétérogène, à grand axe vertical

b-Masse fortement hypoéchogène, irrégulière, de contour indistinct avec atténuation Postérieure.

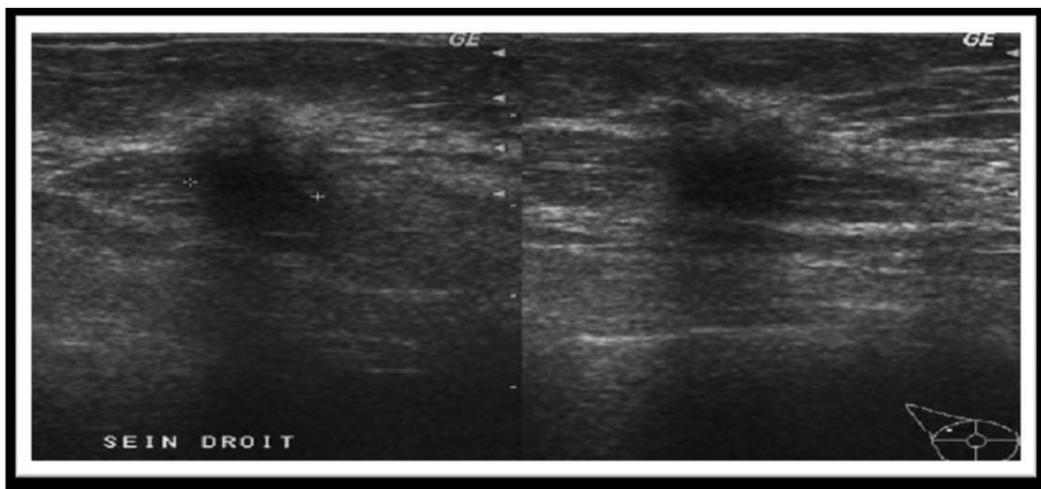


Figure 30: Aspects échographiques du CLI

Dans notre étude, l'échographie mammaire 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 23 cas soit 100%.
- Micro calcifications dans 6 cas soit 27%. Epaissement du tissu sous cutané dans 1 cas soit 7% Formation kystique dans 3 cas soit 13%
- Adénopathies axillaires dans 20 cas soit 87%
- Multifocalité (foyers disséminés dans le même quadrant) a été retrouvée chez 4 patientes soit 20%

- Multicentricité (foyers disséminés d a n s d ' a u t r e s quadrants) a été objectivée chez 1 patientes soit 7%
- La bilatéralité a été retrouvé chez 4 patientes soit 17%

c-Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est largement reconnue comme la modalité de détection la plus sensible dans le carcinome lobulaire infiltrant : elle est de 83 à 100 %, avec deux études prospectives retrouvant une sensibilité de 95 et 97 %. Cette sensibilité est supérieure aux autres modalités diagnostiques

: 65 à 98 % pour l'examen clinique, 81 à 98% pour la mammographie, 68 à 98% pour l'échographie [55. 56].

Dans notre série, il a été réalisé chez 3 patientes avec la présence d une masse a contours irréguliers chez les 3.

Caractéristique du carcinome lobulaire infiltrant en IRM :

❖ **Masse [57.58] :**

La morphologie la plus fréquente est le rehaussement type masse, avec une incidence de 21à 95% :

La présentation la plus fréquente est une masse unique de forme irrégulière et de contour spiculée. Des formes bien circonscrites et rondes sont également décrites. En mammographie, cette lésion se traduit le plus souvent par une masse spiculée. D'après Schelfout et al., qui ont comparé les images mammographiques et IRM, 6 masses en IRM étaient visibles sous forme de distorsion architecturale en mammographie et deux comme asymétrie de densité [59]. En pathologie on retrouve le plus souvent une masse unique à contours irréguliers.

Une masse principale entourée de multiples foci est également décrite.

❖ **Rehaussements non-masse (RNM) :**

Le deuxième type d'image IRM le plus fréquemment décrit associé au carcinome lobulaire infiltrant est des rehaussements multiples : les lésions observées sont soit de multiples foci reliés par un rehaussement linéaire, soit un rehaussement en grappe. En histologie, le premier type correspond à une tumeur discontinue avec des cellules en file indienne. Le second type est corrélé à des petits amas de cellules séparés par du tissu mammaire normal ; on retrouve également des rehaussements régionaux, canaux, segmentaires et diffus.

En mammographie, ces rehaussements sont typiquement décrits comme des distorsions architecturales ou des asymétries de densité.

❖ Asymétrie et distorsion IRM :

Dans la littérature, les distorsions en IRM sont beaucoup plus rares qu'en mammographie : Schelfout et al. Décrivent trois cas de distorsion IRM : le premier correspond à une masse palpable sans anomalie au bilan conventionnel [60] les deux autres à une distorsion en mammographie sans anomalie clinique ou échographique. Phillips et al. Décrivent un cas sous forme d'une asymétrie IRM sans prise de contraste. En imagerie conventionnelle, on retrouvait une asymétrie mammographique avec une masse échographique. En pathologie, on retrouvait un carcinome lobulaire infiltrant de bas grade. IRM normale : cette présentation est beaucoup plus rare. Schelfout et al. Décrivent un cas d'IRM normale, correspondant en imagerie standard à une distorsion mammographique et à une masse circonscrite en échographie [60]. Elle reste probablement liée à la technique et au protocole utilisé (séquences morphologiques + dynamiques).

B. Examen cytologique :

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

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

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

C. Examen histopathologique :

La micro biopsie occupe une place de choix, associé à l'examen clinique et à la mammographie, dans le cadre du triplet diagnostique. Leur rôle est essentiel dans l'établissement du diagnostic et du choix thérapeutique qui en découle, mais aussi dans la précision de certains facteurs de pronostique (grade, récepteurs hormonaux) [61].

Les techniques de biopsies percutanées occupent actuellement une place primordiale dans la démarche diagnostique en sénologie. Elles constituent souvent une excellente alternative à la biopsie chirurgicale. Ces techniques possèdent un taux très bas de faux négatifs et permettent, en particulier face à des foyers de microcalcifications, d'éviter les interventions inutiles et de pouvoir proposer d'emblée la « bonne opération » [62].

Les indications de ces prélèvements percutanés reposent sur la classification ACR recommandée par l'ANAES (Annexe 2). Les anomalies classées ACR 4 représentent la grande majorité de ces indications. Les biopsies mammaires réalisées pour les images classées ACR 5 sont de plus en plus fréquentes s'inscrivant dans une démarche d'optimisation de la prise en charge thérapeutique [63].

La biopsie chirurgicale est indiquée chaque fois que le prélèvement histologique par micro ou macro biopsie sera impossible ou non contributif.

Dans les cas où le diagnostic de la lésion a été fait, l'intervention n'est plus une biopsie chirurgicale mais une intervention thérapeutique [63].

Dans notre série, la biopsie mammaire a été réalisée chez 20 patientes SOIT 87%.



Figure 31: Micro biopsie.

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

✓ *En conclusion :*

Le carcinome lobulaire infiltrant peut prendre une apparence variable en imagerie, aussi bien en mammographie qu'en IRM. Malgré ce challenge, l'imagerie reste fondamentale dans la détection et la prise en charge de carcinome lobulaire infiltrant. L'IRM, en dépit de son coût et sa disponibilité limitée, a une place croissante dans la prise en charge du carcinome lobulaire infiltrant, en raison de sa supériorité prouvée sur la mammographie et l'échographie en termes de détection de multifocalité et multicentricité, et d'évaluation plus précise de l'étendue de la maladie.

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

V -Bilan d'extension :

La réalisation d'un bilan d'extension lors de la découverte d'un cancer infiltrant a pour but d'identifier les cancers présentant d'emblée des métastases à distance de manière asymptomatique, avec comme objectif d'éviter la morbidité d'un traitement chirurgical inadapté et/ou de permettre une bonne adaptation des traitements adjuvants.

Le profil métastatique des CLI est particulier. Cette particularité a été bien démontrée par l'étude de Harris et al. [64] qui ont publié les premiers la capacité des CLI à s'étendre vers des sites inhabituels : péritoine, rétro péritoine et viscères creux.

Dans l'ensemble, les CLI se caractérisent par infiltration diffuse de ces organes, proche des lymphomes. Ces localisations particulières s'observent plutôt en fin d'évolution métastatique et peuvent passer inaperçus cliniquement [64].

A-Examen clinique :

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

- Une fixation de la tumeur au plan profond (pectoral) par la manœuvre de TILLAUX

- Une fixation au plan superficiel (cutané)
- Une lésion du sein controlatéral.
- Des ADPs axillaires et leurs caractères.
- La présence des signes inflammatoire

B-Imagerie

Le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2013 comporte : La scintigraphie osseuse qui peut montrer des images d'hypofixation, l'échographie hépatique à la recherche de lésions focales ainsi que la radiographie thoracique standard dans le but de mettre en évidence une lésion médiastinale ; pulmonaire, pleurale ou pariétale, ces examens sont de première intention pour mettre en évidence une éventuelle dissémination métastatique [65]. Une TDM thoraco- abdominale et scintigraphie osseuse ; TEP-TDM au FDG peuvent aussi être indiqués

C-Marqueurs tumoraux :

Le dépistage biologique ne peut se faire que si le marqueur permet de détecter la maladie à un stade curable chez les sujets asymptomatiques. Ce n'est pas le cas du CA15-3 qui n'est élevé que dans 30% des cas au moment du diagnostic, et ne peut en aucun cas être utilisé dans le cadre du dépistage La sensibilité du CA 15-3 étant trop faible, le diagnostic du carcinome Lobulaire du sein n'est pas biologique.

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

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur. Ainsi le taux initial de CA 15-3 est un facteur pronostique reconnu : le risque de métastase ultérieure est de 67% chez les patientes présentant un taux initial supérieur à 30kU/l, 83 % pour un taux supérieur à 40kU/L, une valeur initiale supérieure à 50kU/l doit faire rechercher une éventuelle dissémination [66].

VI- TRAITEMENT :

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

Le traitement du cancer du sein a deux buts :

- Contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, c'est le traitement locorégional,
- Traiter une éventuelle dissémination infraclinique à distance, c'est le traitement général.

A-Modalités thérapeutiques :

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

a. La chirurgie :

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

b. Chirurgie de la tumeur :

a-1. La chirurgie conservatrice

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur et le traitement des adénopathies axillaires [67].

L'exérèse glandulaire est assurée par la tumorectomie, ou la quadrantéctomie si le cône mamelonnaire est inclus dans la pièce de résection [68].

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

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

hormonothérapie) [67]. La marge d'exérèse est un paramètre déterminant du contrôle du risque de récurrence locale. En pratique, elle doit être d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive (grade, index mitotique, emboles) et qu'il existe des lésions associées de CIS [69].



Figure 32: Illustration d'une tumorectomie

a-2. Chirurgie radicale : Mastectomie radicale

Intervention de Patey, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord unique de pratiquer un curage axillaire complet. L'intervention de Halsted étant actuellement abandonnée.

L'impératif prédominant de la mastectomie est l'exhaustivité de l'exérèse glandulaire. Le décollement cutanéoglandulaire dans le plan des crêtes de Duret doit être suffisamment superficiel pour emporter les îlots glandulaires qui s'y trouvent mais il doit impérativement respecter le lacis vasculaire sous dermique sous peine d'entraîner une nécrose cutanée [70].

c. Curage ganglionnaire :

Un curage axillaire permet de réduire le risque de récurrence de la maladie mais aussi de préciser si la maladie progresse au-delà du sein et donc de contribuer au choix des traitements complémentaires à la chirurgie. Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types :

- Curage mammaire interne : il comporte l'ablation du tissu cellulo-lymphatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1er ou 4ème espace intercostal après section du 2ème, 3ème et 4ème cartilage. Cette technique a été abandonnée.
- Curage axillaire complet : comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire (3 étages de BERG) (abandonné) [71].
- Curage axillaire limité ou classique : il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieur et central jusqu'au contact de la veine axillaire (1er et 2ème étage de BERG) c'est le curage standard actuel.

En effet de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur même pour la chirurgie des ganglions par la recherche du « ganglion sentinelle », qui a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

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

Dans notre série aucun cas de ganglion sentinelle n'a été réalisé, faute de moyens techniques.

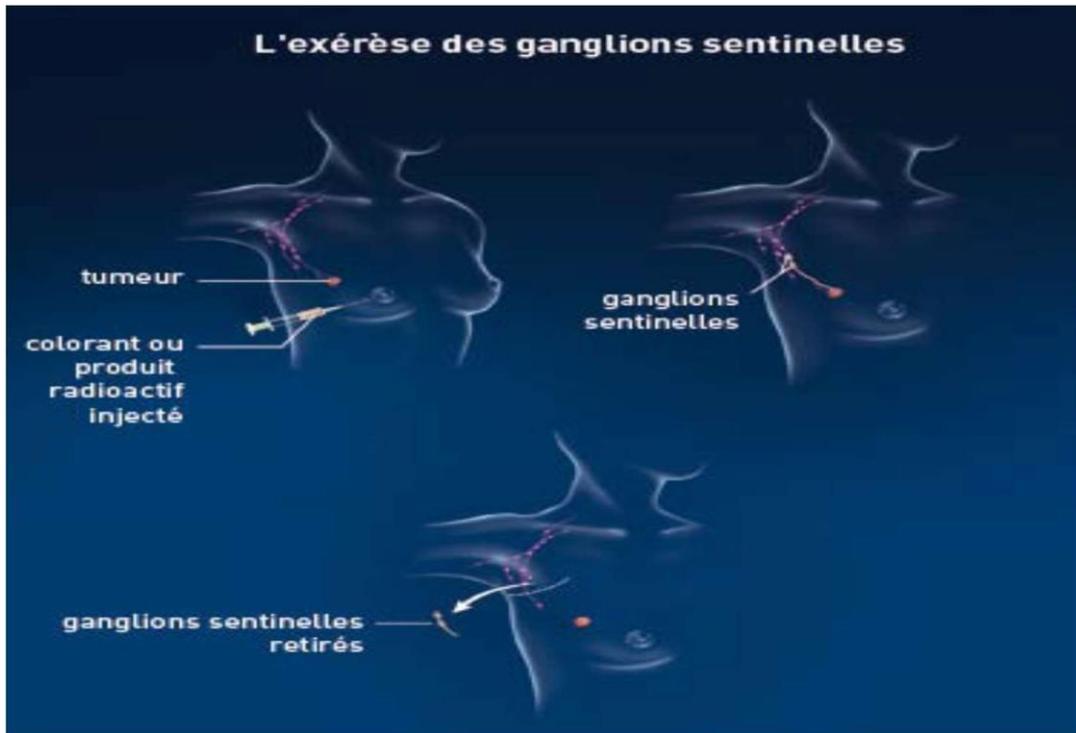


Figure 33: L'exérèse des ganqlions sentinelles

d. La reconstruction mammaire [72] :

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

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

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

- Prothèse mammaire seule d'emblée,
- Prothèse mammaire après expansion cutanée,
- Lambeau de muscle grand dorsal avec prothèse,
- Lambeau de muscle grand dorsal sans prothèse dit "autologue",
- Lambeau de muscle grand droit de l'abdomen (TRAM),
- Lambeau cutanéograsseux de l'abdomen micro-anastomosé (DIEP).

Ces techniques diffèrent entre elles par la lourdeur de l'intervention, les risques de

complications et d'échec (plus nombreux en cas de tabagisme) et la qualité du résultat esthétique.

Elles nécessitent toutes une bonne expérience de la part du chirurgien ; certaines demandent en outre une compétence spéciale (DIEP) ou un environnement hospitalier adapté (TRAM).



pré opératoire avec repérage des limites de résection



Résultat post opératoire immédiat



mois de post opératoire

Figure 34: résultat post opératoire à trois mois d'une reconstitution mammaire différée du sein par lambeau dans notre service

1. La chimiothérapie :

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments cytotoxiques soit avant un traitement locorégional (néo adjuvante), soit après le traitement locorégional (adjuvante)

1) Chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néo adjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoires ou localement avancés pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant [74].

➤ *Indications de chimiothérapie néo adjuvante en routine :*

Amélioration des chances de conservation ou de faibles séquelles esthétiques, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication de chimiothérapie :

Tumeur de plus de 20 mm avec rapport tumeur/sein non ou peu compatible avec traitement conservateur satisfaisant et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (triple négative, Her2+, N+ prouvé ou prolifération élevée),

Tumeurs localement avancées d'emblée ou localement très avancées : T4 a, c, d (et certains T4b) ; N3 Réalisée après traitement chirurgicale, le nombre de cures est de 4 à espacées généralement de 3 semaines.

Il s'agit le plus souvent d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, et différentes études de phase II et III ont évalué l'apport des taxanes dans ce contexte.

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

down staging ganglionnaire.

L'augmentation du taux de réponse pourrait se traduire par un bénéfice en survie sans récurrences et survie globale. Le nombre de cycles et la stratégie optimale (séquentielle ou concomitante) reste encore à déterminer [75.76].

2) Chimiothérapie adjuvante :

Les avantages des chimiothérapies adjuvantes par rapport au traitement chirurgical sans chimiothérapie sont une réduction significative de la mortalité et un taux de récurrence moindre.

La chimiothérapie améliore le taux de survie globale à 10 ans des patientes dont le

pronostic est obéré par un envahissement ganglionnaire. Le gain de survie est de l'ordre de 6 à 7% avant la ménopause. On peut donc admettre aujourd'hui que la chimiothérapie adjuvante est efficace pour la prévention de la récurrence locale et surtout métastatique chez toute patiente atteinte de cancer du sein, quel que soit le stade. La décision de chimiothérapie adjuvante repose à la fois sur les caractéristiques tumorales mais aussi sur la patiente. Deux types de facteurs sont ainsi décrits : des facteurs pronostiques (qui prédisent l'évolution en l'absence de traitement), et des facteurs prédictifs (identifiant la réponse à un traitement spécifique) [77].

➤ *Différents protocoles thérapeutiques :*

– **CMF :**

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechutes. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF) [78.79.80].

– *Les anthracyclines :*

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

- Anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC)
- 5-fluorouracil, épirubicine, et cyclophosphamide (FEC)
- Doxorubicine et cyclophosphamide (AC)

Ces différents régimes ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF [81.82].

– *Les taxanes :*

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses.

L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante [83].

Tableau 7: Principaux antimitotiques utilisés dans le traitement du cancer du sein [86].

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

Tableau 7: Protocoles de chimiothérapie en adjuvant [86].

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

➤ *La durée de traitement :*

La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC [84].

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire.

Actuellement, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande au moins 4 cycles, soit une durée de chimiothérapie adjuvante de 18 à 24 semaines [85].

➤ *Complication de chimiothérapie*

❖ **Toxicité immédiate :**

• **Myélotoxicité :**

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

• **Troubles cutanés :**

– Alopecie : quasi obligatoire avec les protocoles adjuvants du cancer du sein (le casque réfrigérant peut freiner la chute) quasiment toujours réversible, peu d'alopecie persistante à distance.

– Peau et phanère

– Sécheresse cutanée

– Photosensibilisation du 5 FU

– Syndrome mains pieds et toxicité unguéale des taxanes

– Atteinte des muqueuses : Mucite digestive, génitale, ORL, respiratoire (taxotère) réversible.

• **Troubles digestifs :**

– Nausées, vomissements (pendant la chimiothérapie, toujours réversibles)

– Troubles du transit : diarrhée par toxicité directe ou par mucite digestive, réversible

– Perturbations du bilan hépato-cellulaire

❖ **Toxicité tardive :**

• **La toxicité cardiaque des anthracyclines :**

Elle est connue depuis le début de leur utilisation avec un risque d'insuffisance cardiaque, lié à leur dose cumulative. Ce risque augmente avec l'association à l'Herceptin à la radiothérapie mammaire interne ou aux anti- aromatasés, Cependant, le risque de complications reste faible comparé au bénéfice apporté par le traitement [86].

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

Elle est en Fonction de l'âge au moment de la chimiothérapie et peut précipiter la ménopause avec ses conséquences éventuelles comme elle peut persister plusieurs

mois après la fin de la chimiothérapie mais pas toujours [86] :

- ❖ Possibilité d'ovulations et nécessité de prévenir les patientes (moyens contraceptifs)
- ❖ Possibilité de grossesse à distance d'une chimiothérapie chez les femme jeunes
- L'induction de myélodysplasie ou de leucémie aigüe :

Certains auteurs suggèrent que ce risque est augmenté par l'utilisation d'alkylants (1,3 à 3 fois). Le rôle de l'irradiation a également été évoqué dans l'augmentation du risque de leucémie chimio-induite [86].

3) La radiothérapie :

La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement du cancer du sein, elle a pour but essentiel le contrôle local de la tumeur, quelle que soit la chirurgie initiale, dans sa pratique, il n'existe pas de particularités dépendante l'âge des patientes. La RTH est basée sur l'induction de lésions massives de l'ADN dans les génomes cellulaires qui conduisent à l'apoptose. RTH est un traitement locorégional qui permet de limiter l'étendue de la chirurgie, bien que RTH fonctionne mieux dans le contexte d'une maladie résiduelle minimale [77].

Et on distingue :

- La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale, en cas de chirurgie conservatrice ;
- Préopératoire, elle a pour but de diminuer la masse tumorale ;
- Radiothérapie exclusive en cas de malade inopérable.

L'irradiation des chaînes ganglionnaires (axillaire, sus claviculaire et mammaire interne), est fonction de la localisation de la tumeur et du résultat de l'examen anatomopathologique des ganglions.

Les sources de la RTH sont :

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

La technique usuelle reste l'irradiation conformationnelle tridimensionnelle [87].

- **Dose :**

La dose recommandée est de 45 à 50 Gy dans l'ensemble de la glande mammaire. Un complément d'irradiation du lit tumoral de 10 à 16 Gy est recommandé après une chirurgie conservatrice et irradiation mammaire de 45 à 50 Gy.

- **Fractionnement :**

L'hypo fractionnement est à considérer chez les femmes de plus de 50 ans, en cas de tumeurs classées T1, T2, pN0, exprimant les récepteurs hormonaux, qui ne sont pas de haut grade histo-pronostique, en l'absence d'embolies vasculaires péri tumorales et après résection en berges saines. Il n'est pas recommandé en cas de chimiothérapie adjuvante, ou après mastectomie ou irradiation ganglionnaire associée.

Les schémas hypo fractionnés suivants peuvent être utilisés :

- 42,5 Gy/16 fractions en 22 jours, par fraction de 2,66 Gy ;
- 41,6 Gy/13 fractions en 5 semaines, par fraction de 3,2 Gy ;
- 40 Gy/15 fractions en 3 semaines, par fraction de 2,66 Gy.

a. Radiothérapie externe :

Consiste à irradier le sein et les aires ganglionnaires de drainage dont le but est de réduire le risque de récurrences locorégionales et l'allongement de la survie

- **Après chirurgie conservatrice**

Une dose de 50 Gy en 25 fractions doit être délivrée à l'ensemble de la glande mammaire. (2 Gy par séance, 5 séances par semaine) par photons de 4 à 6 MV ou cobalt puis d'un complément dans le lit tumoral : 10 à 16 Gy équivalent par photons ou électrons. Ce Boost a montré son intérêt quel que soit l'âge [88].

- **Après mastectomie**

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

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

- ❖ $T \geq 5$ cm quel que soit le quadrant,
- ❖ SBR III.
- ❖ Emboles vasculaires ou lymphatiques péri tumoraux « étendues ».
- ❖ Infiltration du pectoral, du mamelon, de la peau.
- ❖ Âge < 35 ans.

Sur les aires ganglionnaires

➤ **Chaîne mammaire interne (CMI) : 46Gray**

2 Gy par séance, 5 séances par semaine

Mixage systématique photons (4 à 6 MV ou cobalt) et électrons. L'irradiation de la chaîne mammaire interne est indiquée en cas d'envahissement des ganglions axillaires et pour les tumeurs centrales et internes.

➤ *Irradiation sus-claviculaire :*

46 Gray

2 Gy par séance, 5 séances par semaine Photons de 4 à 6 MeV ou cobalt.

Champ plus ou moins large selon qu'on inclut ou pas le 3ème étage de Berg. Irradiation systématique en cas d'envahissement axillaire.

➤ *Irradiation axillaire :*

46 Gy

2 Gy par séance, 5 séances par semaine

Photons basse énergie sur champ sus-claviculaire élargi

Indications rares à discuter en RCP en cas d'absence de curage, de curage insuffisant ou d'envahissement massif de l'aisselle.



Figure 35: schéma illustrant la radiothérapie externe du sein par accélérateur.

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

b-Curiethérapie :

Certaines équipes remplacent le surdosage par radiothérapie externe par une curiethérapie (situation de plus en plus rare).

Elle consiste à implanter, sous anesthésie générale, des fils d'iridium dans le lit tumoral.

L'agressivité de cette technique est le principal facteur limitant [89].

c-Complications [90] :

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

Parmi les complications constatées nous citons :

❖ *Radiodermites :*

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

- **Grade 0**
Pas de modification cutanée
- **Grade 1**

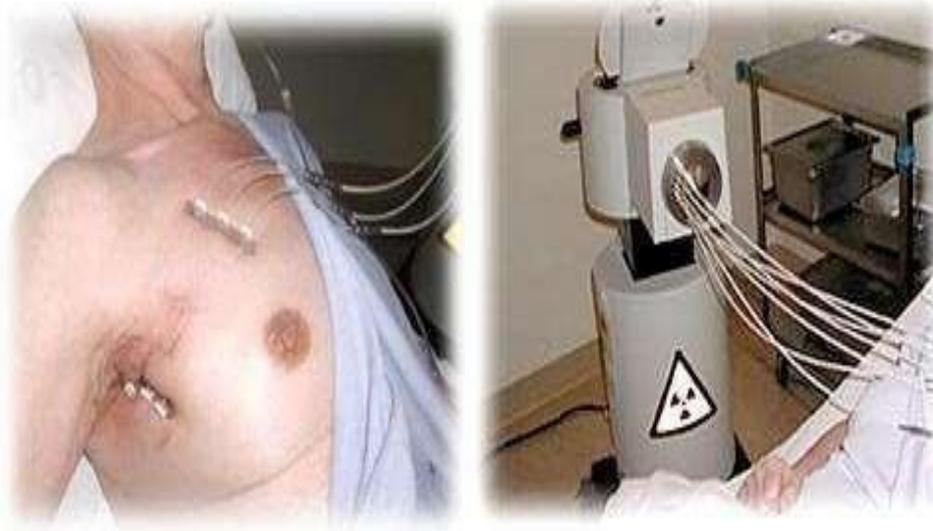


Figure 36: Irradiation partielle du sein par curiethérapie [89].

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

- **Grade 2**

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

- **Grade 3**

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

- **Grade 4**

Ulcération, hémorragie, nécrose

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

❖ La périarthrite de l'épaule :

Exceptionnelle si en cache l'articulation scapulohumérale.

❖ La fibrose cutanée :

Accumulation anormale de matrice extracellulaire en territoire irradié elle est rare et liée principalement aux surdosages et aux recoupes de champs.

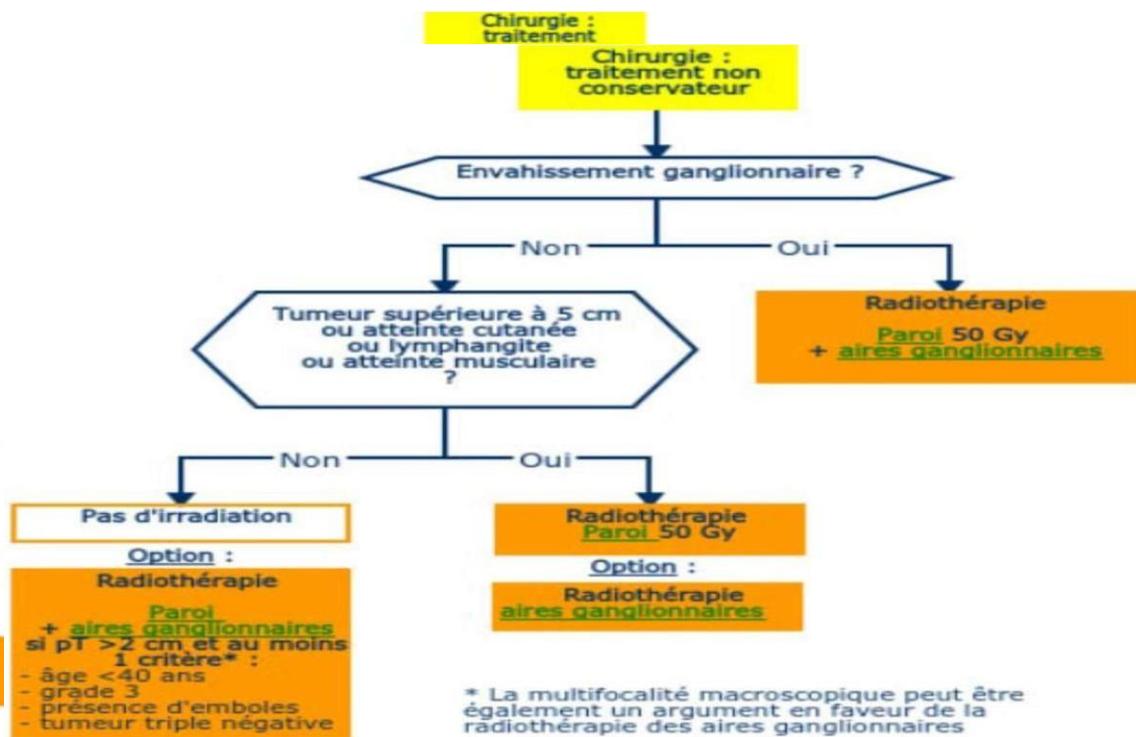


Figure 37: Arbres de décisions : Radiothérapie après chirurgie [91].

4 - Hormonothérapie :

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

- Buts :

Les objectifs sont aux nombres de trois [92] :

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

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

- ✚ Hormonothérapie suppressive :

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

Hormonothérapie additive :

Elle repose surtout sur les anti-œstrogènes (Tamoxifène) qui agissent par compétition en s'opposant à la fixation des estrogènes naturels sur leurs récepteurs, c'est donc un agent agoniste-antagoniste du récepteur aux estrogènes et possède de ce fait une part d'effet estrogénique, clomifène-like avec hyper-oestrogénie induite, entraînant de multiples effets secondaires en dométriaux et ovariens. Les anti-aromatases, inhibent la conversion périphérique des androgènes en estrogènes qui constitue la plus importante source de production des estrogènes chez la femme après la ménopause [93].

Ils appartiennent à deux grandes classes :

- Les inhibiteurs stéroïdiens, entraînent une inhibition irréversible (inhibiteurs suicides). Une molécule est disponible, l'exemestane.

Les inhibiteurs non stéroïdiens, entraînent une inhibition réversible. Les molécules disponibles sont le létrozole et l'anastrozole

- Modalités :

L'hormonothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de récepteurs hormonaux positifs (RH+ : pour récepteurs d'estrogènes, RE+ et/ou récepteurs à la Progestérone, RP+).

Les stratégies thérapeutiques peuvent se résumer de la manière suivante :

Un inhibiteur de l'aromatase (IA) pendant cinq ans (létrozole, anastrozole et exemestane) dans la majorité des cas

- Un IA entre cinq et dix ans face à un haut risque de récurrence ;
- Le Switch de l'IA (après deux ou trois ans) vers le tamoxifène en cas de problème de tolérance ;
- Le tamoxifène entre cinq et dix ans (préférences du patient, troubles sexuels, densité osseuse trop faible ou problèmes liés aux traitements par bisphosphonates).

Le choix sera également basé sur la capacité d'observance du traitement par la patiente. Dans le cas d'une patiente en pré ménopause en situation adjuvante,

Le tamoxifène peut être utilisé durant dix ans, cinq ans si des problèmes de

tolérance surviennent. Si la femme est ménopausée ou âgée de plus de 50 ans, les IA constituent une alternative. Chez les patientes présentant un risque de récurrence élevé, l'association IA avec une suppression ovarienne (agoniste LH-RH) est une solution [94].

- Complications :

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles vasomoteurs. L'utilisation du tamoxifène est notamment associée à une augmentation de risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique. L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez la femme jeune sont notamment associées à un risque d'ostéoporose nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (au début du traitement puis à intervalles réguliers) et le cas échéant la mise en route d'un traitement.

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne souvent de douleurs articulaires

2-Thérapie ciblée :

Seules les patientes dont la tumeur surexprime HER2 sont susceptibles de bénéficier de

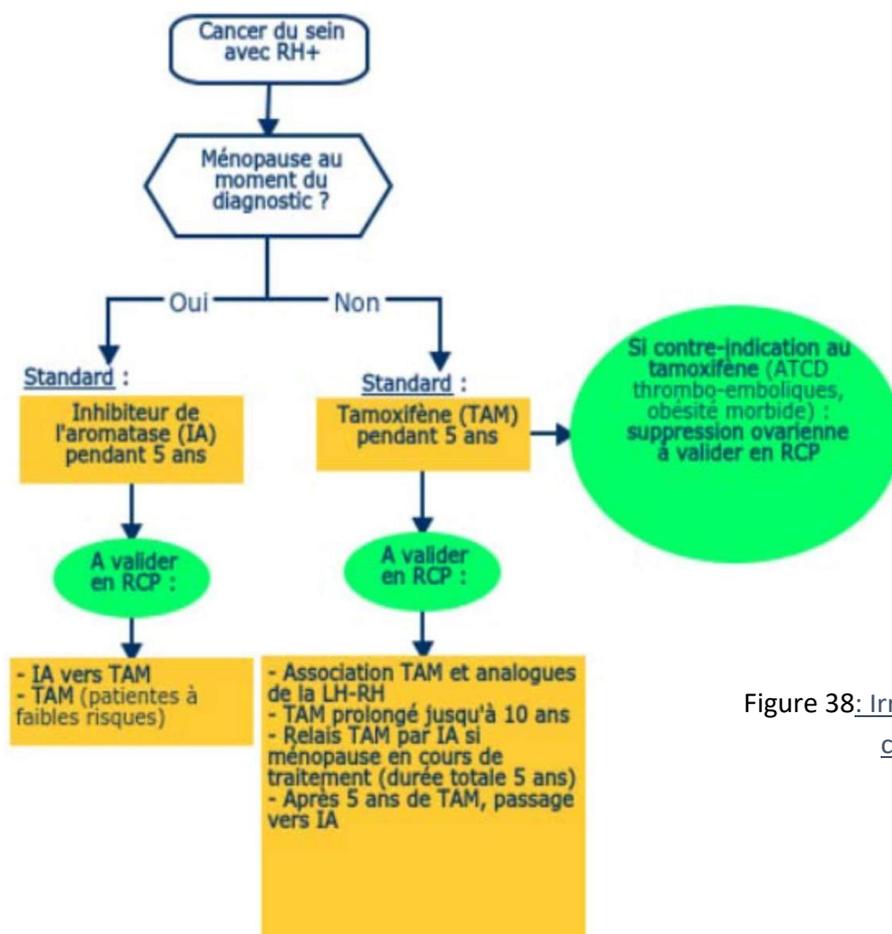


Figure 38: Irradiation partielle du sein par curiethérapie [89].

la prescription de l'anticorps monoclonal recombinant spécifique, le trastuzumab. Habituellement prescrit de façon isolée et ceci tant qu'il n'existe pas de progression de la maladie métastatique. Le trastuzumab peut également être associé à une chimiothérapie [95].

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 [96].

B -Stratégie thérapeutique :

1. CLIS [97] :

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

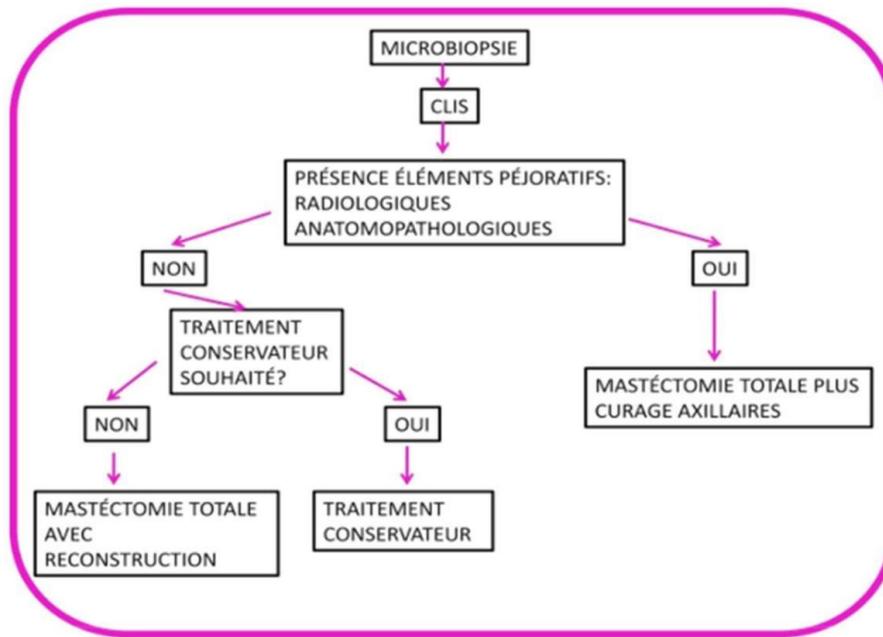


Figure 39 Figure 39: Conduite à tenir devant un CLIS [97] Institut National du Cancer. Cancer du sein in situ. 2009

2. CLI :

➤ Chirurgie :

La conservation du sein a été largement acceptée comme alternative de traitement pour la majorité des patientes avec stade précoce du cancer du sein [98].

Une étude récente à montrer que devant un carcinome lobulaire infiltrant l'indication d'un traitement conservateur ne se fait que chez les patientes qui ne présentent pas les caractéristiques suivantes : une tumeur supérieure à 1,5cm à la mammographie ou, ceux avec l'invasion lymphovasculaire, multifocalité, ou des patientes d'un âge jeune (groupe à risque de récurrence). Les techniques d'imagerie ont tendance à sous-estimer la taille, en particulier dans le cas de l'échographie [99].

Une autre étude a conclu que le type de chirurgie n'affecte pas la survie globale. Cependant les patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant traités avec la chirurgie de conservation du sein ont un risque accru de récurrence locale par rapport à des patientes traitées par mastectomie [100].

Hussein et al. [101] ont proposé un traitement radical d'emblée pour ce type histologique, au vu du taux de récurrences locales très élevé après chirurgie conservatrice. Néanmoins la plupart des études récentes ne retrouvent pas de différence significative du taux de récurrences locales entre un traitement conservateur et une mastectomie (Tableau XIII) [102].

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

Tableau 8: Taux de récurrence locale après mastectomie et chirurgie conservatrice chez les Patientes atteintes de CLI

AUTEURS	Nombre de patientes Atteinte de CLI	Taux de récurrence Locale à 5 ans après Mastectomie (%)	Taux de récurrence Locale à 5 ans après Chirurgie conservatrice (%)
SINGLETARY [102]	21596	1,3	1,7
HUSSEIN [101]	129	5	42,8
CHUNG [102]	316	4,3	2,8
WARNEKE [102]	111	3	3

➤ Curage ganglionnaire [71] :

- Le curage ganglionnaire est toujours indiqué. Donc dans les formes opérables d'emblée : T0 T1 T2 T3 N0 N1 Pev1 et M0.
- La mastectomie et curage axillaire sont indiqués devant :
 - Taille > 3cm
 - Multicentricité
 - Berges non saines
 - Récidive après traitement conservateur.
- Les Indication de traitement conservateur et curage axillaire sont :
 - Taille <ou= 3cm.
 - Tumeur uni focale.
 - Berges saines.

La technique du ganglion sentinelle est possible en cas de carcinome lobulaire infiltrant, mais nécessite certainement une grande expérience des équipes pour réduire les risques de faux-négatifs, qui sont très fréquents en raison du peu d'anomalies cytonucléaires retrouvées dans le CLI. En plus, le diagnostic différentiel entre les cellules lymphoïdes et les cellules du cancer lobulaire peut être très difficile [103].

Dans notre étude, la chirurgie radicale type Patey a été pratiquée chez 16 patientes soit 73% alors que la chirurgie conservatrice à type de tumorectomie avec curage ganglionnaire axillaire a été pratiquée chez 4 patientes soit 20% des cas .

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

➤ Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein. Elle est envisagée dans le cadre d'un traitement curatif en complément d'une chirurgie radicale ou conservatrice, ou de manière palliative sur différents sites métastatiques. Le CLI ne semble pas constituer un facteur discriminatif [47].

La radiothérapie postopératoire : elle diminue significativement le risque de récurrence locale [104] :

- 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 [105] Dans l'étude de Diepenmaat et al. [104] le risque de récurrence locale à 5 ans, n'était que de 2,1% pour les patientes qui

ont reçu une radiothérapie après mastectomie en dépit de leur stade avancé, par rapport à 8,5% pour les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie. Ce chiffre montre que le traitement par mastectomie et radiothérapie est une combinaison très efficace pour atteindre le contrôle local des CLI. L'irradiation doit inclure l'ensemble de la paroi thoracique, site principal des récidives locales, et les aires ganglionnaires en fonction des facteurs de risque de rechute, en particulier de l'envahissement ganglionnaire.

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

Ce faible risque pourrait être le reflet d'une grande radiosensibilité du CLI, et pourrait conduire à la conclusion que toutes les patientes avec CLI devraient recevoir une radiothérapie après mastectomie, quel que soit leur stade tumoral [104].

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.

Dans notre série, 16 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie.

➤ Chimiothérapie :

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

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

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. [106]

Toujours dans l'étude de M.-C. Mathieu et al. [106], 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 [107.108].

Cristofanilli et al. Ont repris 1034 patientes incluses dans des essais de chimiothérapie néoadjuvante dont 122 (12 %) avaient un carcinome lobulaire infiltrant [109]. Ils ont retrouvé que ces patientes étaient plus âgées, avaient des tumeurs plus riches en récepteurs hormonaux, avec un grade nucléaire plus faible et un stade plus avancé lors du diagnostic. La chimiothérapie a induit moins de réponse histologique complète chez ces patientes (3 % contre 15 % $p < 0,001$) et l'on a noté la persistance d'un envahissement ganglionnaire post-chimiothérapie plus important (41 % contre 26 % d'atteinte résiduelle de plus de trois ganglions, $p = 0,001$). À une médiane de suivi de 70 mois, ces patientes avaient cependant une meilleure survie sans rechute ($p = 0,004$) et survie globale ($p = 0,001$). Katz et al. Ont également repris des études de chimiothérapie néoadjuvante comportant des cancers lobulaires [110].

Pour six études rétrospectives regroupant près de 3000 patientes, le taux de réponse histologique complète était de 1,7 % en cas de carcinome lobulaire infiltrant contre 11,6 % pour les cancers canaux infiltrants ($p < 0,0001$). L'étude randomisée de l'institut Curie confirme ces données de même que l'étude rétrospective du centre René-Huguenin ou que les études de Lips et al. et de Delpech et al. [111.112]. Les patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant ne semblent donc pas les meilleures candidates pour une chimiothérapie première sauf si la tumeur est inopérable d'emblée. Il semble plus logique d'envisager des hormonothérapies néoadjuvantes à base d'inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées [113.114].

Dans notre série, la chimiothérapie néo adjuvante était prescrite chez 7 patientes.

Pour la chimiothérapie adjuvante : Certains auteurs [115], indiquent que seules quelques patientes atteintes de carcinome lobulaire infiltrant sont candidates à la chimiothérapie, ce qui peut être expliqué par l'âge avancé de ces patientes, la plus grande positivité des récepteurs d'œstrogènes et la faible atteinte ganglionnaire par rapport au carcinome canalaire infiltrant

Quant à notre série, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 11 patientes. Un schéma séquentiel (PACSO1) : 3 FEC 100 puis 3 Docetaxel

➤ Hormonothérapie :

Les patientes atteintes d'un CLI sont plus fréquemment traitées par hormonothérapie

que les patientes atteintes d'un CCI, en raison de la plus grande fréquence des récepteurs hormonaux positifs. La combinaison de biomarqueurs favorables et des caractéristiques typiques du CLI fait de l'hormonothérapie adjuvante une option de traitement intéressante pour les patientes atteintes de CLI [116].

Dans la littérature, plus de 90% des CLI possèdent des récepteurs hormonaux positifs, alors que seulement 5-14% des CLI sont cliniquement HER2-positif [117].

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 biomarqueurs favorables.

En dépit de la discordance qui existe entre les biomarqueurs du CLI et sa réponse à l'hormonothérapie, observée depuis plus de 25ans [117], très peu d'auteurs ont étudié l'efficacité de l'hormonothérapie dans le CLI, parmi eux Pestalozzi et al. [146] 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.

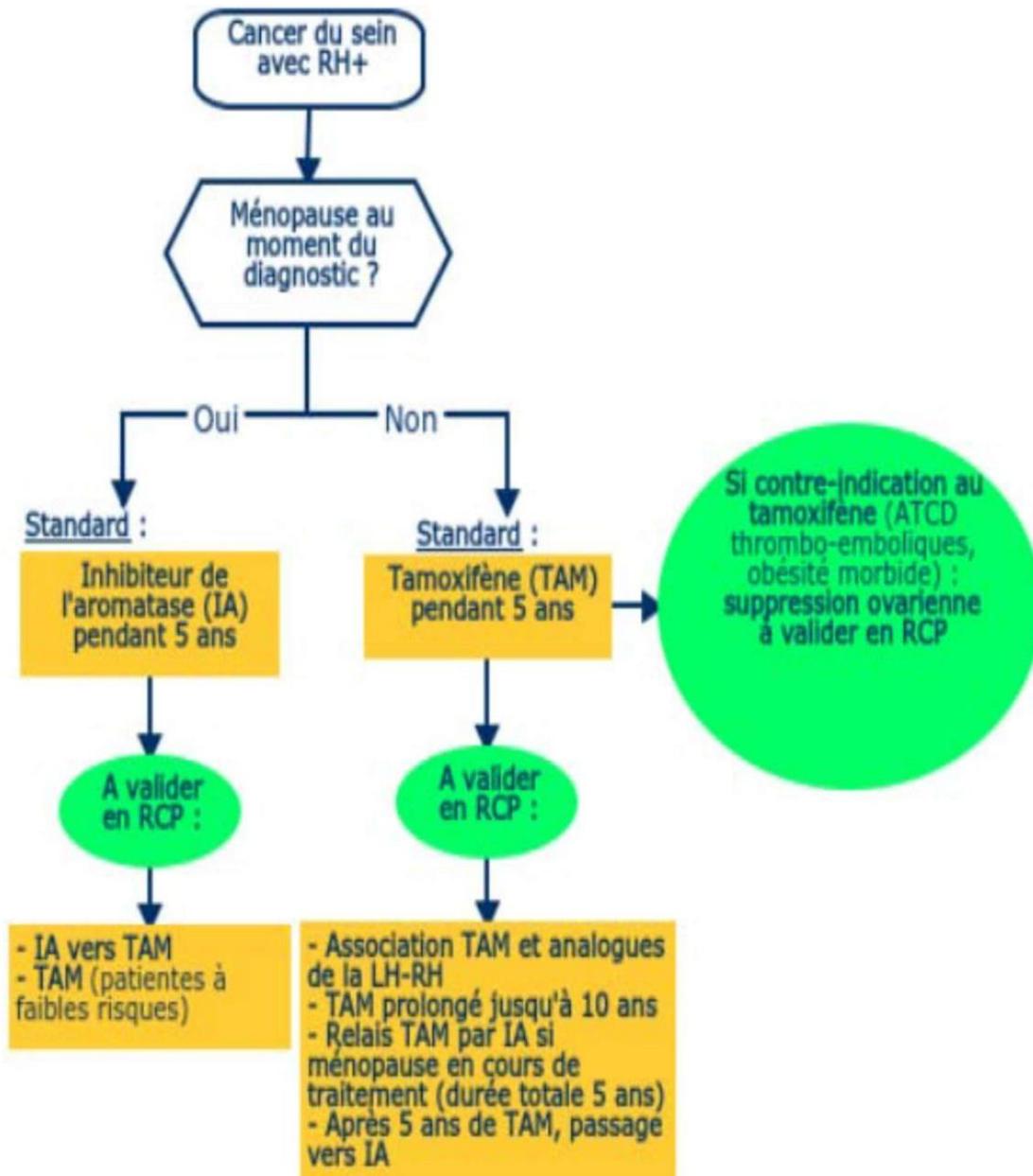


Figure 40: Arbre de décision concernant l'hormonothérapie [115]

Rakha et al. [118] ont retrouvé des résultats similaires à ceux présentés par Pestalozzi et al. [117]. 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 10ans.

En se basant sur les données de ces études, [117.118] on constate que les CLI n'ont pas toujours une meilleure réponse à l'hormonothérapie par rapport aux CCI, bien que souvent RO/RP positifs et HER2 négatif, avec la présence de biomarqueurs prédictifs de bons résultats.

Il reste néanmoins difficile de savoir si l'hormonothérapie est moins efficace dans le traitement des CLI par rapport aux CCI, étant donné l'insuffisance des informations

retenues à partir des études cliniques rétrospectives réalisées dans ce sens [118].

Dans notre série, 16 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie.

➤ **Thérapie ciblée :**

Actuellement, le CLI constitue un challenge thérapeutique, vu la réponse des CLI, plus faible que prévu, à l'hormonothérapie [116] et la chimiothérapie néo adjuvante [133]. 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 [118].

VII- SURVEILLANCE :

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

Selon les recommandations de l'INCA 2016 la surveillance comprend l'interrogatoire et examen clinique par une consultation tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans. Ce calendrier de surveillance doit être discuté et adapté pour chaque patiente, notamment selon les critères de gravité et le risque de rechute. Ce schéma de suivi doit être précisé dans un compte rendu de fin de traitement remis au médecin traitant.

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

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

Le deuxième volet de la surveillance est la surveillance paraclinique

La mammographie annuelle bilatérale (après chirurgie partielle) ou unilatérale (après mastectomie totale) constitue l'examen de référence de la surveillance paraclinique.

Elle peut être associée à une échographie mammaire (bilatérale ou controlatérale selon la chirurgie).

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

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

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

Dans notre série on note :

- Rémission complète pour 10 patientes
- 4 patientes ont été perdues de vue.
- 4 patientes sont encore sous traitement avec une bonne évolution
- 3 patientes ont présenté des métastases et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie (protocole non précisé)

VIII-Facteurs pronostiques et l'évolution du carcinome lobulaire :

1. Facteurs pronostiques :

1.1 Facteurs cliniques :

a. L'âge :

L'âge est un facteur pronostique important du cancer du sein. Il joue sur la survie dans la mesure où les sujets plus âgés ont évidemment une moindre espérance de survie. Le CLI survient généralement chez les femmes avec un âge avancé, cela joue sur la survie dans la mesure où les patientes plus âgées ont évidemment une moindre espérance de survie [19,24].

Dans notre étude : la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 47 et 54 ans avec un taux de 46.70%

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

Il a une signification péjorative très marquée avec les pourcentages de survie de 10% à 5 ans avant l'utilisation de chimiothérapie [118].

Dans notre série : 4 patientes avaient des signes inflammations du sein.

1.2 Facteurs histologiques :

α. La taille tumorale :

Elle a une influence sur l'évolution et sur la survenue de métastases, plus la tumeur est grande, plus haut est le risque de récurrence du cancer soit au sein lui-même, localement ou à distance [118].

Sans traitement, et si les ganglions sont libres de cancer, voici les chances de survie après 5 ans en fonction de la taille de la tumeur :

- la survie est de 90 % pour une taille inférieure à 1 cm
- Elle devient de 75 % pour une tumeur de 1 à 2 cm
- Elle est de 30 % - 40 % pour une tumeur de 2cm à 5cm
- Elle est de 25 % pour une tumeur de 5 cm ou plus

Ce facteur de taille tumorale est d'ailleurs repris dans l'index histopathologique pronostique de Nottingham (Nottingham prognostic index NPI) dont les critères sont présentés dans la figure suivante,

Figure 41: Nottingham prognostic index NPI [119]

Le grade tumoral ou tumour grade (G) auquel est attribué un score 1–3 :

- 1 Bien différencié
- 2 Modérément différencié
- 3 Peu différencié

L'envahissement ganglionnaire ou « lymph node involvement » (L) auquel est attribué un score 1–3 :

- 1 Absence d'envahissement ganglionnaire
- 2 1–3 ganglions métastatiques
- 3 > 3 ganglions métastatiques

Avec la taille tumorale exprimée en cm (S), le NPI est calculé par la formule

$$NPI = G + L + (S \times 0.2)$$

Le score NPI a permis d'établir les pronostics et durées de survies suivantes

<i>NPI score</i>	<i>Pronostic</i>	<i>Survie à 5 ans (%)</i>
2,0–2,4	Excellent	93
2,4–3,4	Bon	85
3,4–5,4	Moyen	70
> 5,4	Mauvais	50

b - Grade histopronostique :

La morphologie des cellules tumorales ainsi que le nombre de mitoses sont très variables d'une tumeur à l'autre. Ces différences de caractères morphologiques sont à la base de nombreux « grading » histo-pronostiques. L'importance du grade histopronostique en tant que facteur pronostique important et indépendant dans les cancers du sein n'est plus à démontrer.

Quel que soit le système de grading utilisé, toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histo-pronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein, et influence significativement la survie globale [120]. Le système le plus utilisé étant le grade SBR (Scarff-Bloom- Richardson). Le haut grade SBR III représente un facteur de mauvais pronostic, il est corrélé à un haut risque d'extension métastatique vers des sites de mauvais pronostic comme le foie et les poumons (121).

La majorité des carcinomes lobulaires infiltrants sont classés comme grade 2, en raison du pléomorphisme nucléaire modéré et du faible taux mitotique [122].

Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) à l'exception des carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ. Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci- dessous :

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	SCORE
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses	
(à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade 1	3.4.5
Grade 2	6.7
Grade 3	8.9

Tableau 9: Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis)

Le total des scores aboutit à un :

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

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

Dans notre série, il s'agissait dans la majorité des cas d'un SBR II retrouvé dans 54%, suivi du SBR III dans 33% des cas.

Le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) a évolué vers le système de gradation de Nottingham, recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il se base sur la différenciation glandulaire, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique [123].

Selon Stevens et al. [124], le système de gradation de Nottingham est supérieur au système SBR en matière de CLI, car il a une meilleure corrélation avec la survie des patientes. Il est également automatisé dans un seul composant, ce qui réduit la subjectivité dans l'évaluation de l'activité mitotique.

c-Type histologique :

Le carcinome lobulaire, quant à lui, présente de manière globale un pronostic meilleur que le carcinome de type canalaire. Cependant, il existe différents sous-types de pronostic différent au sein même des carcinomes lobulaires. La variante tubulo-lobulaire est de bon pronostic tandis que la variante pléomorphe présente un pronostic plus péjoratif. Il est actuellement recommandé de réaliser la gradation de la tumeur quel que soit le type histologique [125].

d-Envahissement ganglionnaire histologique :

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

En cas de CLIS, l'envahissement ganglionnaire est nul (< 1 %) [126], alors que la positivité ganglionnaire pour CLI est de 32 %.

Une étude descriptive rétrospective et prospective dans les centres suivants : Hôpital San Carlos, Hôpital Doce de Octubre et Fondation Jiménez Díaz de Madrid, sur 390 cas de CLI dans la période entre 1980 et 1997. Et qui a étudié la survie globale du CLI, a permis de conclure que Le niveau d'extension axillaire demeure le meilleur indice pronostique de cette maladie [127].

De nombreuses études ont conclu que les patientes présentant des métastases

locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis, plus grand est le nombre, moins longue est la survie.

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire histologique (PN) était plus fréquente avec un taux de 80% des cas.

e- Emboles vasculaires :

Elle constitue un facteur de risque de récurrence locale [128]. La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [129].

De nombreux auteurs rapportent la présence moins fréquente d'emboles vasculaires dans le CLI [44,24], qui peut constituer un facteur de bon pronostic pour ce type histologique.

Dans notre étude, on a noté 4 cas d'emboles vasculaires soit 20%, rejoignant les données de la littérature

f- Immunohistochimie :

L'étude et l'analyse des facteurs pronostiques immunohistochimiques des CLI, permettent de prédire l'évolution de la maladie, d'identifier les patientes chez lesquelles les tumeurs vont s'exprimer de façon agressive et par conséquent d'adopter la stratégie thérapeutique la plus adéquate [123].

f-1 Récepteurs hormonaux :

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

L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+. La valeur pronostique des récepteurs à la progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [127].

La grande majorité des carcinomes lobulaires infiltrants montrent une forte expression des récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone, ce qui les rends candidats au traitement hormonal, améliorant en même temps le pronostic [130].

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

Auteurs	Nombre de patients	RE Positifs (%)	RP Positifs (%)
Korhonen et al. [50]	295	92%	72%
Molland et al. [131]	182	92%	82%
Arprino et al. [24]	4140	92,7%	64,4
S.Garau. [21]	726	79%	63%
Notre étude	23	91%	95%

Tableau 10: Taux des récepteurs hormonaux chez les patientes atteintes de CLI.

f-2 L'oncogène C-erbB-2 (ou HER-2) [18]:

C'est un proto-oncogène situé sur le bras long du chromosome 17q21, il peut être surexprimé dans 30% des cancers du sein et s'avère être un facteur de mauvais pronostic par diminution de la survie globale et du délai de rechutes, il intervient dans la cancérogenèse mammaire par amplification et / ou surexpression de son produit la protéine HER-2 qui est utilisée comme outil de suivi des cancers du sein métastatique sur exprimant HER-2 [132].

Dans les CLI, l'expression et / ou l'amplification génique de la protéine HER2 sont des événements rares. La variante pléomorphe des carcinomes lobulaires, en particulier de grade 3 représente une exception à cette règle, avec une surexpression de la protéine HER 2. [133].

Notre étude rejoint les données de la littérature, une surexpression de la protéine HER2 a été notée seulement dans 7 cas soit 33%.

f-3 La E cadhérine [134.135] :

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

Les carcinomes canaux expriment habituellement l'E-cadhérine, alors qu'elle est négative dans les carcinomes lobulaires infiltrants. Par conséquent, l'absence de l'E-cadhérine joue un rôle important dans le diagnostic des carcinomes lobulaires. L'expression de l'E-cadhérine peut être absente. Dans ces cas, d'autres caractéristiques morphologiques telles que la formation de tubules, le statut des récepteurs hormonaux

et l'immunohistochimie

supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic d'un carcinome canalaire à E-cadhérine négative.

f-4 Marqueurs de prolifération cellulaire [136.137] :

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

Le Ki67 (ou Mib-1) détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente (G0). Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et le comptage mitotique. La valeur moyenne positive des cellules Ki67, dans les tumeurs mammaires est de 15%. Ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée.

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

2. Évolution et pronostic

a. Survie :

Le pronostic est excellent pour le CLIS, la signification de CLIS n'est plus considérée comme une étape de la transition obligatoire vers l'invasion, compte tenu de la longue latence, de la survenue chez des femmes jeunes, de la survie presque identique à celle des femmes ne présentant pas de lésion, il ne s'agira que d'un marqueur de risque [126].

Pour le CLI, la survie à 5 ans est de 80% en moyenne. Dans le carcinome lobulaire la survie atteinte est usuellement meilleure que dans le carcinome canalaire, la survie à 7 ans (selon maladie-libre-Kaplan Meier survivance (DFS)) est de 74% pour les patientes avec CLI et de 63% pour les patientes avec CCI ($p < 0,03$) [138].

A stade initial égal, il ne semble pas y avoir de différence de pronostic entre les cancers lobulaires infiltrants et les cancers canaux infiltrants Silverstein et Toikkanen [139] retrouvent même, à stade égal, un meilleur pronostic des CLI par rapport aux CCI.

S.Garau [21] a comparé rétrospectivement 726 patientes atteintes d'un CLI à 10061 patientes atteintes d'un CCI. La survie à 5 ans était à 87% ± 2 et la survie à 10 ans était à 67%

± 4 . Alors que pour le CCI la survie à 5 ans était 82% $\pm 0.5\%$ et à 10 ans était 65% ± 1

b-Récidive :

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

scrupuleusement les marges de sécurité lors de la tumorectomie.

Il existe une corrélation significative entre le nombre de lobules envahis et la fréquence des récidives. Celle-ci augmente si le nombre est supérieur ou égal à 10 lobules envahis [140]. Au moment de la récidive locale, un facteur pronostique a eu une influence significative sur la survie : le délai d'apparition de la récidive locale par rapport au traitement initial. La survie a été plus courte pour les patientes dont la récidive est apparue dans les deux années suivant le traitement [24].

Parmi les patientes qu'on a suivies, une patiente a présenté une récidive au niveau de l'extrémité interne de la cicatrice.

c-Metastase :

Le CLI métastase par voie hématogène ou par voie lymphatique. Son mode de diffusion métastatique est différent de celui des CCI. Le CLI donne fréquemment des métastases au niveau du péritoine, du rétropéritoine, de l'os, des méninges, de l'estomac, du tractus digestif, de la moelle osseuse ainsi qu'au niveau des organes gynécologiques, et on observe moins de métastases pleuropulmonaires [141].

Les métastases intra-abdominales sont souvent situées à la surface des séreuses, du rétropéritoine ou des ovaires. On note parfois un simple épaissement sans masse nettement individualisable. Les métastases rétro péritonéales peuvent entraîner un engainement des uretères [142.143].

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

Dans notre série : 4 patientes ont présenté des métastases au moment du diagnostic et 3 patientes ont présenté des métastases après le traitement dont 2 patientes (hépatique, cérébrale et osseuse).

Conclusion

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

80 à 85% des cancers du sein sont représentés par des carcinomes canaux. Parmi les 15 à 20% restants, la forme histologique la plus fréquente est représentée par les carcinomes lobulaires qui représente 2,8% à 6 % des lésions malignes du sein (le type in situ représente 0,8 à 3,8 % et il est considéré par la plupart des auteurs comme un facteur de risque de cancer invasif plutôt qu'un état cancéreux, le type infiltrant représente 4 % de tous les carcinomes invasifs du sein et 10 % du taux des cancers du sein).

Le CLI possède des caractéristiques clinico-pathologiques particulières avec une taille tumorale augmentée au moment du diagnostic, un risque accru de multifocalité et bilatéralité. Le CLI peut poser un problème diagnostique en raison de son manque de spécificité clinique et radiologique.

L'IRM mammaire doit figurer dans le bilan préopératoire à chaque fois qu'un traitement conservateur est proposé. Sa diffusion métastatique diffère de celle des cancers canaux infiltrants avec une atteinte plus fréquente des séreuses digestives, de l'estomac, des ovaires et des méninges, ce qui peut poser le problème de leur mode de surveillance.

Sur le plan thérapeutique, il y a peu de spécificité thérapeutique des carcinomes lobulaires infiltrants par rapport aux carcinomes canaux infiltrants. Bien que les CLI paraissent être de bon pronostic, car souvent de bas grade histopronostique avec des récepteurs hormonaux positifs, leur évolution ne semble pas trop différente de celle des CCI.

Résumé

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

Nous rapportons une série rétrospective de 23 cas du cancer lobulaire du sein colligé au service de gynécologie – obstétrique I au CHU Hassan II de Fès, durant une période de cinq ans allant du 1er Janvier 2016 au 31 Décembre 2020.

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

L'incidence du carcinome lobulaire infiltrant dans notre étude était de 3,18% du nombre global des cancers du sein.

La tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 47 et 54 ans, avec un taux de 46.70%.

Le motif le plus fréquent de consultation était la découverte d'un nodule dans 82%, siégeant le plus souvent dans le QSE (56.5%), la multifocalité a été retrouvée chez 4 patientes soit 20% et multicentricité à 7%, la forme bilatérale a été objectivée chez 4 patientes soit 17%.

La totalité des patientes exprimaient les récepteurs hormonaux (93%) et faiblement les récepteurs HER2 (33%)

La chirurgie radicale type Patey a été réalisée chez 73 % des patientes tandis que dans 20% des cas elle succédait à un traitement conservateur.

L'évolution a été marquée : 3 patientes ont présenté de métastases dont : 1 cas de décès.

Les cancers lobulaires infiltrants du sein posent un problème diagnostique certain en raison de leur manque de spécificité tant au niveau de la clinique que de l'imagerie. Leur diffusion métastatique diffère de celle des cancers canaux infiltrants avec une atteinte plus fréquente des séreuses digestives, de l'estomac, des ovaires et des méninges, ce qui peut poser le problème de leur mode de surveillance. Bien que sur le plan thérapeutique, il y a peu de spécificité thérapeutique des carcinomes lobulaires infiltrants par rapport aux carcinomes canaux infiltrants.

Summary

Lobular carcinoma remains an uncommon histological feature of breast cancer; however, the place of breast cancer currently in female oncology justifies knowledge of the particularities of this type of breast cancer.

We report a retrospective series of 233 cases of lobular breast cancer collected at the obstetrics and gynecology I department at Hassan II University Hospital of Fez, for a period of five years from January 1st 2016 to December 31st 2020.

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

The incidence of invasive lobular carcinoma in our study was 3.18% of the total number of breast cancers.

The most affected age group was between 47 and 54 years old, with a rate of 46.70%.

The most frequent reason for consultation was the discovery of a nodule in 82%, most often in the QSE (56.5%), multifocality was found in 4 patients or 20% and multicentricity at 7%, the bilateral form was objectified in 4 patients.

All patients expressed hormone receptors (93%) and weak HER2 receptors (33%).

The radical-type Patey surgery was performed in 73% of patients while in 20% of cases it succeeded a conservative treatment

The evolution was marked: 3 patients presented metastases including: 1 case of death.

Lobular invasive breast cancers pose a definite diagnostic problem because of their lack of specificity both clinically and imaginarily. Cytology can be falsely reassuring. Their metastatic spread differs from that of infiltrating ductal cancers with more frequent involvement of the digestive serosa, stomach, ovaries and meninges, which may pose the problem of their mode of surveillance. Their treatment, currently, does not differ from that of infiltrating ductal cancers.

- Contraception : - Oui - Non - Méthode : - durée :
- Antécédents de mastopathie bénigne : - Oui – Non
- Antécédents de cancers d’ovaire : - Oui – Non

2/Familiaux :

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

C/ ETUDE CLINIQUE :

1. Circonstances de découverte :

- Autopalpation d’un nodule
- Mastodynie
- Inflammation cutanée
- Ulcération cutanée
- Ecoulement mammelonnaire
- Rétraction du mamelon
- Adénopathie axillaire
- Métastases :
- Découverte fortuite
- Dépistage systématique
- Autres

2. Délai d’évolution :

3. Examen physique

- Topographie du nodule
- Taille du nodule
- Mobilité / plan superficiel / Plan profond
- Consistance :
- Contours :

- Signes cutanées :
 - Inflammation de la peau - Oui - Non .
 - Ulcération cutanée : - Oui - Non .
 - Rétraction du mamelon : - Oui - Non .
 - Ecoulement mammelonnaire - Oui - Non
 - Uni pore multi pore Unilatéral bilatéral

➤ Adénopathies :

- Axillaires : - Oui - Non

* si oui : Homolatéral Controlatéral

- Sus claviculaires - Oui – Non

- Examen du sein controlatéral.
- Examen abdominal
- Examen pulmonaire
- Examen ostéo – articulaire

Ex neurologique

D/ ETUDE PARACLINIQUE

: -

1/ Mammographie :

-Oui -Non Résultat :

- Opacité suspecte
- Micro calcifications type
- Surcroît d'opacité –
- Normale –
- Classification ACR

2/ Echographie mammaire :

- Oui - Non Résultat

3/ IRM :

- Oui – Non Résultats

4/ Cytologie : Faite Non faite -Positive – Négative

E/ ETUDE HISTOLOGIQUE :

1/ Diagnostic histologique :

a) Ex. Extemporaneé : -Oui -Non

<input type="checkbox"/> Carcinome Canalaire in situ	Carcinome lobulaire in situ	<input type="checkbox"/> Carcinome canalaire infiltrant
<input type="checkbox"/> Carcinome lobulaire infiltrant	<input type="checkbox"/> Carcinome mucineux	<input type="checkbox"/> Carcinome papillaire
<input type="checkbox"/> Carcinome médullaire	<input type="checkbox"/> Carcinome tubuleux	<input type="checkbox"/> Sarcome
<input type="checkbox"/> Tumeur phyllode	<input type="checkbox"/> autre	

- Grade SBR
- Envahissement ganglionnaire : - Oui - Non
- Multifocalité : Oui Non
- Nombre de gg prélevés :
- Nombre de gg envahi
- Effraction capsulaire : Oui Non
- Marges d'exérèse : Saines Envahies
- Contingent intra-canalaire : Oui Non
- Extensif en périphérie
- Emboles vasculaires : - Oui – Non
- Foyer de comedocarcinome : -Oui -Non
- Récepteurs hormonaux : - Oui - Non
- Complications :

2/ Radiothérapie : - Oui - Non Indication : Curative Palliative

Délaí après chirurgie : Volumes cibles :

Dozé :

Fractionnement :

Etalement :

Boost sur le lit tumoral :

Complications radiothérapie : - Oui - Non -

3/ Chimiothérapie :

Date de début :

Délai après chirurgie : Indication :

<input type="checkbox"/> Néo-adjuvante	<input type="checkbox"/> Adjuvante	<input type="checkbox"/> Palliative
--	------------------------------------	-------------------------------------

Protocole+ nombre de cycles :

Tolérance : Bonne Moyenne Mauvaise

Toxicité :

<input type="checkbox"/> Hématologique	<input type="checkbox"/> Digestive	<input type="checkbox"/> Cutanéomuqueuse
<input type="checkbox"/> Cardiaque	<input type="checkbox"/> Neurologique	<input type="checkbox"/> autre

Si chimiothérapie néo-adjuvante

Réponse clinique :

• Réponse histologique :

- R.E : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> -
- R.P : %	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/> -

-Score :
-Technique : <input type="checkbox"/> IHC <input type="checkbox"/> Fish

4/ Hormonothérapie : - Oui – Non

- Type : Chirurgicale Radique Médicale Anti-aromatases anti-estrogènes Analogues RH-LH

- Complications : I/ SURVIE

b) Tumorectomie : -Oui -Non

c) Biopsie au trucut :

- Oui Non

2/ Résultat histologique :

- a. Type histologique
- b. Grade SBR : I II III

F/ BILAN D'EXTENSION :

1/ Examen clinique

2/ Examens para cliniques

- a. Radio du poumon : - Oui - Non Résultat :
- b. Echographie abdomino- pelvienne : - Oui – Non Résultat :
- c. Radio du squelette : - Oui – Non Résultat :
- d. Scintigraphie osseuse : - Oui - Non Résultat :
- e. TDM : - Oui – Non Résultat :
- f. Marqueurs tumoraux : CA15-3 : - Oui – Non Résultat

G/ CLASSIFICATION TNM : -

Taille : T1 T2 T3 T4a T4b T4c T4d – Adénopathie : N0 N1 N2 N3

– Métastase : M0 M1

H/ TRAITEMENT :

1/ Chirurgie : Oui Non

- Type : -Radicale -Conservatrice
- Résultats histologiques :
- Taille tumorale :
- Type histologique

Annexe 2

Classification BI-RADS de l'ACR des anomalies mammographiques

Classification ACR-BIRADS des anomalies mammographiques : La classification BI-RADS comporte sept catégories :

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires :

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc.

C'est une classification "d'attente", qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.

- Opacité ronde avec macro calcifications (adénofibrome ou kyste).
- Ganglion intra mammaire.
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en Échographie.
- Image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, Kyste huileux).
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture.
- Macro calcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétant, calcifications vasculaires, etc.).
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, Rhomboédriques.
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.

ACR 3 : Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé.
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, Évoquant un début de calcification d'adénofibrome.
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement Polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en Échographie.
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangées à de la Graisse.

ACR 4 : Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et / ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales.
 - Microcalcifications pulvérentes groupées et nombreuses.
 - Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses.
 - Image(s) spiculée(s) sans centre dense.
 - Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqué, ou ayant augmenté de volume.
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable.
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s).

ACR 5 : Anomalie évocatrice d'un cancer :

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

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

Annexe 3

Classification TNM du cancer du sein et stades UICC:

CLASSIFICATION T.N.M. (2010 - PTNM) 7ÈME ÉDITION

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

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

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

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

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

- **Métastases à distance (M)**

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

Classification par stade UICC :

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

Classification TNM du cancer du sein et stades UICC :

TUMEUR PRIMAIRE T.N.M. (AJCC 2018 - PTNM) 8ÈME ÉDITION

❖ *TUMEUR PRIMAIRE T :*

T_x : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée T₀ : la tumeur primitive n'est pas palpable

T_{is} : carcinome in situ

T_{is} (DCIS) : carcinome canalaire in situ

T_{is} (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente T₁ : tumeur ≤ 2 cm

T_{1mic} : ≤ 1 mm

T_{1a} : 1 mm < T ≤ 5 mm T_{1b} : 5 mm < T ≤ 1 cm T_{1c} : 1 cm < T ≤ 2 cm T₂ : 2 cm < T ≤ 5 cm

T₃ : T > 5 cm

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

T_{4a} : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T_{4b} : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T_{4c} : T_{4a} + T_{4b}

T_{4d} : cancer inflammatoire

❖ *GANGLION N :*

N_x : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés

chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N₀ : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la

recherche de cellules tumorales isolées

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

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

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

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

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

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des

ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

❖ **METASTASES M :**

Mx : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée M0 : Pas de métastases à distance

M1 : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Classification par stades UICC :

0 : Tis N0 M0 I:T1N0M0

IIA:T0N1M0;T1N1M0;T2N0M0

IIB:T2N1M0;T3N0M0

IIIA:T0N2M0;T1N2M0;T2N2M0;T3N1M0;T3N2M0

IIIB:T4N0M0;T4N1M0;T4N2M0

IIIC : Tout T N3 M0

IV : Tout T Tout N M1

Bibliographie

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
2. **Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P et al.** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. *Inst Veille Sanit* 2015 62 P
3. **Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.** Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
4. **Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–2917.
5. **Agwalt T, Cunningham D, Hadjiminis D.** Differences in presentation of lobular, ductal, mixed and special type breast cancer. *EJC Supplements.* 2005 Sep;3(1):21
6. **H. Mersein E, Yildirim K, Gulben And U. Berberglu.** Invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma. *ESJO* 2003 : 390-395.
7. **Ewing, James** Neoplastic diseases. WB Saunders, 1919.
8. **Foote FW Jr, Stewart FW.** Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491–96.
9. **Foote FW Jr, Stewart FW.** A histologic classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 1946; 19: 74–99.
10. **Bar Chikman, M. D., Ron lavy, M. D., Tima Davidson, M. D., et al.** Factors affecting rise in the incidence of infiltrating lobular carcinoma of the breast. 2010.
11. **Maublanc M.A., Briffod M.** Cytodiagnostic en pathologie mammaire EMC , gynécologie , 1989 : 4-5
12. **Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. 1.** Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289: 1421-4
13. **Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, et al.** Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer* 2003;107: 778-81.
14. **Henson D, Tarone RA.** A study of lobular carcinoma of the breast based on the Third National Cancer Survey in the United States of America. *Tumori*

1979; 65: 133-42.

15. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF.

Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973; 31: 110-16.

16. Lopez JK, Bassett LW.

Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009;29(1):165–76.

17. Li CI, Uribe DJ, Daling JR.

Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046–52

18. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/her2-status-testing>

19. 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.

20. 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.

21. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al.

Infiltrating lobular carcinoma of the breast.

Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996;77:113–20).

22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997.

23. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.

Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047-59.

24. 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.

25. 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.

26. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al: Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005, 23(1):41-48.

27. Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988;62:1625–31.

28. Clavel-Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod* 2002;17:228–32.

29. James BK, Whittmore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 962-979

30. Layde Pm, Webster La, Baughman Al, Et Al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 963-73.

31. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes. Control* 2001 ; 12 : 491-500.

32. 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.

33. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-27.

34. Alexander FE, Roberts MM. The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987;41:94–100.

35. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245–54.

36. 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.

37. 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.

38. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 1991;151:75–8.

39. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD, Rados MS and Schuyler PA,
Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma, N Engl J Med, 1994, 331 : 10-15.

40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of data from 52 epidemiological studies of 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. Lancet 2001;358:1389–99.

41. Claus EB, Risch N, Thompson W.

Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991;48:232–42.

42. Vakil DV.

Histologic and epidemiologic features of breast cancer. Am J Epidemiol 1977; 106:249

43. Haagensen CD.

Family history of breast carcinoma in women predisposed to develop breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1972; 43:1025-1027.

44. Khlifi, A., Ziadi, S., Trimeche, M., et al.

Étude clinicopathologique des carcinomes lobulaires du sein dans le Centre tunisien: à propos de 74 cas. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 2011, vol. 3, no 3, p. 155- 162.

C. El Alouani, M. Khouchani, A. Benhmidoune, et al. Caractéristiques clinicopathologiques, thérapeutiques et évolutives du cancer lobulaire du

1. sein dans la région de Marrakech.

Cancer/Radiothérapie, Volume 14, Issues 6–7, October 2010, Page 639.

2. Agwalt T, Cunningham D, Hadjiminias D.

Differences in presentation of lobular, ductal, mixed and special type breast cancer. EJC Supplements. 2005 Sep;3(1):21

3. **Espié, M., Hocini, H., Cuvier, C., et al.**
Cancer lobulaire infiltrant du sein: particularités diagnostiques et évolutives. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2006, vol. 34, no 1, p. 3-7.
4. **Chapron C, Laurent J.C., Vilain M.O., Giard S.**
Le carcinome lobulaire in situ du sein Rev. Fr. gynécol. Obstet. 1990 : 174-178
5. **Marpeau a, P.-Y. Ancel b, M. Antoine.**
Cancers du sein bilatéraux synchrones : facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 35–44.
6. **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.
7. **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.
8. **Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ.**
Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. Ann Surg 1995;222(4):549–61.
9. **Uchiyama, Nachiko, et al.** "Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast." Radiation medicine 19.1 (2001): 19.
10. **Albayrak, Zeynep Kırkılı, et al.**
"Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation." Diagn Interv Radiol 17.3(2011): 232-238.
11. **Butler Rs., Venta La., Wiley El, Ellis Rl, Dempsey Pj., Rubin E.**
Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. AJR 1999 ; 172 :325-330
12. **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 :875.
13. **Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P,**
et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology 1992;185(3):705—8.

Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD. Invasive lobular

1.
carcinoma, imaging features and clinical detection. Invest Radiol 1993;28(3):202—7.
2. **Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA, et al. MR**

imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(5):1227—32.

3. Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, Talele A, Monticciolo D,

Kopans DB. Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging. *Breast J* 2003;9(1):13—8.

4. D'Orsi CJ, Mendelson SE, Morris EB, EBEA. ACR BI-RADS Atlas.

Breast imaging reporting and data system. VA American College of Radiology: Reston; 2013.

5. Schelfhout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(5):501—7.

6. LESUR DRS.A., CARLUS J.M.

Cancer du sein : prédiction-prévention-pronostic. *La lettre du gynécologue*, 1992, supplémentsénologique, n : 173 :12-13

7. Mayras, C. et Doutriaux-dumoulin, I.

Biopsie mammaire assistée par aspiration: L'expérience des CRLCC paul papin (Angers) et RenéGauducheau (Nantes). *Le Sein*, 2001, vol. 11, no 1-2, p. 133-

143.

8. CHopier, J., Antoine, M., Duffaut, C., et al.

Lésions infracliniques mammaires: corrélations radio-pathologiques sur les pièces d'exérèse chirurgicale. Intérêt pour le choix des techniques d'exérèse a minima. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 2000, vol. 28, no 12, p. 888-895.

9. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P.

Breast cancer in women \geq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol* 2000;11:1255-62

10. www.oncolor.org ESMO 2002

11. Moïse Namer, Daniel Serin, Marc Spielmann

Cancer du sein.: *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie*, édition 2007.

12. V.Doriot. C., Nnos.J.S., Aucoutruer.

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein. *Cancer/radiothérapie* 8 (2004) : 21-28.

13. 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.

- 14. 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.
- 15. J. Saglier.**
Le cancer du sein non métastatique. Mise au point. J Chir2005,142, N°6
- 16. Nicolas Daly-Schveitzer**
Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE.
- 17. Jean-Claude Horiota, Conny Vrieling, Pierre-Alain Brioschi.** Chirurgie dereconstruction et radiothérapie du cancer du sein. Imagerie de la Femme(2010) 20, 18—26.
- 18. <https://www.chu-nantes.fr/chirurgie-plastique-reconstructrice-et-esthetique-centre-des-brules-adultes-et-enfants>**
- 19. Wolmark N, et al.**
Preoperative chemotherapy in patients with operablebreast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast andBowel Project B-18.
J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:96—102.
- 20. Gianni L, et al.**
Feasibility and tolerability of sequentialdoxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, andfluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy.
ClinCancer Res 2005;11(24 Pt 1):8715—21.
- 21. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.**
Neoadjuvant versus adjuvant systemictreatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188—94.
- 99. Makhoul, I. (2018).**
Therapeutic strategies for breast cancer. In The Breast (Fifth Edition) (pp. 315-330).
- 100. Fisher B, et al.**
Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: resultsof a decade of cooperative investigation. Ann Surg 1968; 168:337-56.
- 101. Bonadonna G, et al.**
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment inoperable breast cancer. N Engl J Med 1976;294:405-10.
- 102. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Polychemotherapy forearly breast

cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930.

103. Fisher B, et al.

Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15

J Clin Oncol 1990;8:1483—96.

104. Fisher B, et al.

Tamoxifen and chemotherapy for axillary node negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931-42.

105. Bria E, et al.

Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106:2337.

106. Roche H

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

107. 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.

108. 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.

109. S. Aebi, T. Davidson, G. Gruber F. Cardoso.

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Clinical practice guidelines. Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011.

110. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al.

Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139–S146.

111. Mansouri H. ; Hassouni K. ; Gaye M. ; Benjaafar N. ; Gueddari Bk.

place de la radiothérapie post-opératoire dans le cancer du sein . *Espérance médicale* 2001,8(72) :265-267.

112. Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.

*Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris)*1996; 871-A-30 : 5p.

- 113.** <http://www.radio-oncologie.qc.ca/>
- 114.** **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.
- 115.** **sprincipes-de-prise-en-charge- sein version-2- publiee- du-30-01-2019. 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
- 116.** **T. Delozier.**
L'hormonothérapie du cancer du sein : la fin du tamoxifène ? Bulletin de Cancer; 2005, 92 (2), pp: 142-50.
- 117.** **Sicard, J., & Veron, F.**
L'actualité de la cancérologie mondiale vue par les officinaux. (2018).Actualités Pharmaceutiques, 57(572), 42-46.
- 118.** **Nicolas Daly-Schweitzer**
Cancérologie clinique 2008.GG SENTINELLE
- 119.** **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.
- 120.** **Simmons RM, Osborne MP.**
The evaluation of high-risk and pre-invasive breast lesions and the decisions process for follow-up and surgical intervention. Surg Oncol
- 121.** **www.oncolor.org**
- 122.** **JOSEPH C., POEN LUU, TRAN GUYJUILLARD, MICHEL SELCH, GUILIANO A., SILVERSTEIN M. et al.**
Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. Cancer, 1992,69(11): 2789, 2790, 2793,2794.
- 123.** **Mary F. Dillon, M.B., M.R.C.S., Arnold D.K. Hill, M.Ch., F.R.C.S., Fergal J. Fleming, M.D., A.F.R.C.S.I., Ann O'Doherty, M.B., F.R.C.R.,Cecily M.Quinn, M.D., F.R.C.P., Enda W. McDermott, M.Ch., F.R.C.S.,Niall O'Higgins,Mch., F.R.C.S.**Identifying patients at risk of compromised margins following breastconservation for lobular carcinoma. Department of Surgery, St Vincent'sUniversity Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland. Manuscript receivedDecember 10, 2004; revised manuscript March 25,

2005. The American Journal of Surgery 191 (2006) 201–205.

124. M. Hussien, T. F Lioe, J Finnegan and R. A. J. Spence.

Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast Breast Surgery Unit, Belfast City Hospital, Lisburn Road, Belfast T97AB, UK. The Breast (2003) 12, 23– 35.

2003 Elsevier Science Ltd.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

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. Diepenmaat, Lindy A., Sangen, Maurice Jc, Poll-Franse,

Lonneke V., et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on local control in patients with invasive lobular breast cancer. Radiotherapy and Oncology, 2009, vol. 91, no 1, p. 49-53.

131. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al.

Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:1688–97.

132. 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.

- 133. Braud AC, Asselain B, Scholl S, et al.**
Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse? *Eur J Cancer* 1999, 35, 392–397.
- 134. Pelissier P, Delaloge S, Mathieu MC, et al.**
Intensified anthracycline doses do not improve clinical and pathological responses to neoadjuvant FEC for operable breast cancer: results of a multicenter randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 64a.
- 135. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau S-W, Broglio K, Theriault RL, et al.**
Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23:41–8.
- 136. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L.**
Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007;8:55–62.
- 137. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouit L, Cohen-Solal C, et al.**
Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 2006;17:1228–33.
- 138. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al.**
Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:35–43.
- 139. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al.**
Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527–32.
- 140. Smith IE.**
Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:289–93.
- 141. D.A. Berry, C. Cirrincione, I.C. Henderson et al.,**
Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer, *Jama* 295 (2006), 1658–1667.
- 142. 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.
- 143. Mitchell S, Lachica R, Barry Randall M, Beech D.**
Paget's disease of the breast areola mimicking cutaneous melanoma. *Breast J* 2006;2:233–6.