

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT DU SEIN

A propos de 10 cas

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LOUBA Adnane

né le 10 Février 1978 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

**Sous la direction de :
Professeur BANANI ABDELAZIZ**

Juin 2011

PLAN

Résumé.....	6
I- INTRODUCTION.....	9
II- HISTORIQUE.....	10
III- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	11
<i>A- Aspect macroscopique.....</i>	<i>11</i>
<i>B- Examen histologique.....</i>	<i>11</i>
Matériel et méthodes d'étude.....	15
I-Matériel d'étude:.....	16
II- Méthodes d'étude.....	17
Résultats.....	18
I- Epidémiologie.....	20
<i>A-Fréquence.....</i>	<i>20</i>
<i>B- Age:.....</i>	<i>20</i>
<i>C-Parité.....</i>	<i>21</i>
<i>D- Contraception oestro-progestative.....</i>	<i>21</i>
<i>E- Statut hormonal.....</i>	<i>21</i>
<i>F- Antécédents.....</i>	<i>22</i>
II- ETUDE CLINIQUE.....	22

A- Circonstances de découverte.....	22
B- Examen clinique.....	23
III- CLASSIFICATION.....	25
IV- Examens paracliniques.....	25
A- Mammographie.....	25
B- Echographie mammaire.....	26
C- Cytoponction	26
D- microbiopsie.....	26
E- macrobiopsie.....	26.
V- TRAITEMENT.....	26
<i>A- La chirurgie.....</i>	<i>26</i>
<i>B- La radiothérapie;.....</i>	<i>27</i>
<i>C- La chimiothérapie6.....</i>	<i>27</i>
<i>D- L'hormonothérapie:.....</i>	<i>27</i>
VI- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	27
VII- PRONOSTIC.....	28
Discussion	29
I- EPIDEMIOLOGIE.....	30

A- FREQUENCE.....	30
B- CARACTERISTIQUES.....	30
C- FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES.....	30
II- ETUDE CLINIQUE.....	34
A- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	34
B- SIGNES CLINIQUES.....	37
C- CLASSIFICATION.....	38
III- ETUDE PARACLINIQUE.....	40
A- MAMMOGRAPHIE:.....	40
B- ECHOGRAPHIE.....	42
C- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	44
D- TOMODENSITOMETRIE.....	45
IV- TRAITEMENT.....	46
A-BUT.....	46
B- PRINCIPE.....	66
C- MOYENS THERAPEUTIQUES.....	46
D- INDICATIONS.....	54
V- PRONOSTIC.....	59

<i>A- SURVIE GLOBALE</i>	59
<i>B- RECIDIVE</i>	60
<i>C- METASTASES</i>	61
<i>D- FACTEURS PRONOSTIQUES</i>	61
VI-SURVEILLANCE GENERALE	66
<i>A- Surveillance du CLIS</i>	66
<i>B- Surveillance de CLI</i>	66
Conclusion	67
Références	69

Résumé

Objectifs. L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques du carcinome lobulaire infiltrant du sein chez nos patientes et les comparer aux données de la littérature.

Patientes et méthodes Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 10 cas colligés au service de gynécologie obstétriques de l'hôpital GHASSANI de Fès entre 2002 et 2008 et au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES entre 2008 et 2010.

Résultats

L'âge médian des patientes était de 51 ans (34–70ans). Soixante-dix pour cent (70 %) étaient ménopausées. Le délai médian de consultation était de 4 mois. Le siège du carcinome lobulaire infiltrant était le sein gauche dans 70 % des cas, le sein droit dans 20 % et les deux seins dans 10 %. On note la présence d'une lésion bifocale chez une patiente. La taille radiologique en moyenne 4.6 cm. Le diagnostic a été porté par biopsie et chirurgie respectivement chez 20 % et 80 % des patientes. Soixante-dix pour cent (70 %) des patientes ont bénéficié d'un Patey, deux patiente ayant un cancer métastatique ont bénéficié d'une mastectomie post chimiothérapie, la patiente ayant un carcinome lobulaire infiltrant bilatéral a bénéficié d'une biopsie d'un coté et d'une tumorectomie de l'autre et a été adressée pour chimiothérapie néoadjuvante. La taille a la macroscopie en moyenne 4.8 cm. Le grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) était de 1 chez 2 patientes, de 2 chez 6 patientes, de 3 chez 2 patientes. L'atteinte ganglionnaire à l'examen anatomopathologique a été négative chez 5 patientes et positive chez 3 patientes. Les récepteurs hormonaux étaient exprimés chez 6 patientes, non exprimés chez 4 patientes. Deux patientes atteintes de cancer métastatique ont reçu six cycles de chimiothérapie palliative

Sept patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante six cycles en moyenne. Suivie d'une radiothérapie externe L'hormonothérapie a été utilisée chez six patientes.

Une patiente a développé un carcinome lobulaire infiltrant controlatéral 2 ans après traitement radical. Aucune rechute n'a été notée après un suivi moyen de 17 mois.

La survie globale est estimée à 50 % à 5 ans. Aucune récurrence n'a été constatée chez nos patientes.

Discussion

Le carcinome lobulaire infiltrant représente 5 à 15 % de l'ensemble des types histologiques de cancers du sein.

Les CLI posent un problème diagnostiques 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.

À stade initial égal, il ne semble pas y avoir de différence de pronostic entre les cancers lobulaires infiltrants et les cancers canaux infiltrants

Leur traitement, actuellement, ne diffère pas de celui des cancers canaux infiltrants

La chimiothérapie néoadjuvante est probablement moins recommandée si la tumeur est opérable.

Conclusion. Le carcinome lobulaire infiltrant du sein est relativement rare, Le diagnostic est fait lorsqu'il est évolué. Il présente certaines particularités par rapport au carcinome canalaire infiltrant notamment histologiques et évolutives.

INTRODUCTION

Le cancer lobulaire infiltrant représente 4 à 10 % des cancers du sein. Son diagnostic clinique et radiologique est difficile.

C'est un cancer d'évolution plus lente que le cancer canalaire avec de meilleurs facteurs pronostiques.

Histologiquement, la forme typique est constituée de cellules rondes isolées ou disposées en file indienne, plus rarement en plages.

Il métastase plus souvent au niveau du tractus digestif et des ovaires. Il est plus fréquemment bilatéral. Son pronostic n'est pas différent de celui des cancers canaux infiltrants.

Les décisions thérapeutiques sont fondées sur les particularités individuelles de chaque patiente et sur les caractéristiques biologiques de chaque tumeur. Il semble que les cancers lobulaires soient moins sensibles à la chimiothérapie

Le but de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du carcinome lobulaire infiltrant du sein à travers l'analyse de 10 cas colligés au service de gynécologie obstétriques de l'hôpital GHASSANI de Fès entre 2002 et 2008 et au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES entre 2008 et 2010.

II- HISTORIQUE

EWING, dans la première édition de son travail « maladies néoplasiques » de 1919, avait présenté deux microphotographies de manifestations lobulaires et ductales d'une lésion du sein qui est récemment devenue une lésion controversable. Même si elle était généralement connue comme carcinome lobulaire in situ, EWING ne donne aucun nom à cette lésion ^[1].

FOOT et STEWART en 1941, étaient les premiers à donner un nom à cette lésion et à la décrire comme une maladie du sein ; ils l'appelèrent « carcinome lobulaire in situ », c'est une forme rare du cancer du sein. Ces auteurs considéraient la lésion lobulaire non infiltrante à elle seule et la lésion lobulaire accompagnée de carcinome infiltrant conventionnel comme un type particulier de carcinome du sein ^[1].

En 1971, GALLAGER et al. introduisent le terme de cancers minimes ou «minimal breast cancer» pour désigner certaines formes hautement curables de cancers du sein. Par définition, le cancer minime comprend les cancers canaux in situ, les cancers lobulaires in situ, et les cancers invasifs dont le diamètre n'excède plus 0,5 cm ou 1 cm pour d'autres auteurs.

III- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A- Aspect macroscopique:

L'examen macroscopique de la pièce opératoire est un temps important, il doit être précédé de la lecture de la radiographie préopératoire et de la radiographie de la pièce. Cette pièce doit être orientée. La taille de la lésion doit être recherchée. Des prélèvements sur la lésion et sur les berges sont nécessaires afin de vérifier la validité de l'exérèse. Si le volume du prélèvement le permet, les récepteurs hormonaux seront recherchés.

B- Examen histologique

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

1- Le carcinome lobulaire in situ

La définition de CLIS est purement anatomopathologique. Il se développe au début de son évolution dans la partie terminale des canaux galactophores, la jonction canaliculo-acineuse (unité sécrétoire hormono-sensible). Il est constitué par des lobules de taille inégale mais souvent inférieur à la normale ^[2, 3].

Les signes histologiques sont de 2 types

- Lésions intralobulaires
- Altérations épithéliales extralobulaires.

Ø Lésions intralobulaires

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

nt augmentés de volume et la lumière distendue des ductules terminaux est totalement comblée par ces cellules néoplasiques qui prennent un agencement caractéristique bien arrangé "en sac de bille", et qui conservent leur territoire propre. Il n'existe généralement ni cellules xanthelasmisées ni nécrose, ni calcifications et dans les cas typiques disparition de la lumière.

Ø Altérations épithéliales extra lobulaires:

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

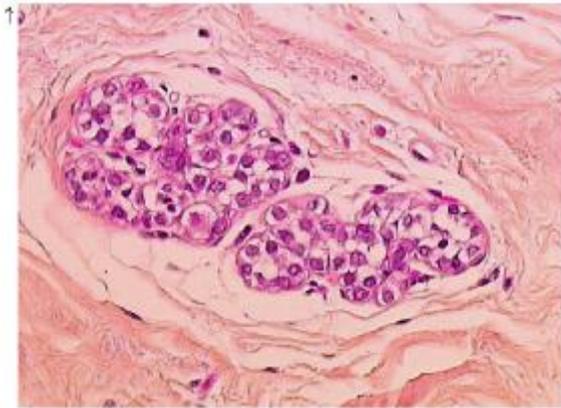


Figure 1 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale (NLI) de grade 1. Dans la NLI de grade 1 les lobules sont de taille normale, les acini non distendus, comblés par des cellules néoplasiques monomorphes (coloration HPS).

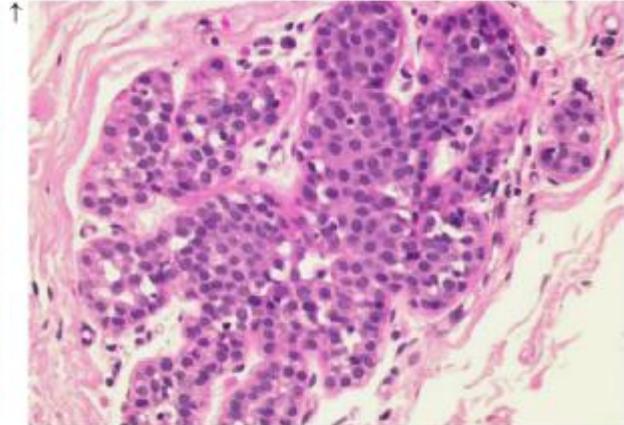


Figure 2 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 2. Dans la NLI de grade 2 les lobules sont élargis, les acini distendus et comblés par des cellules néoplasiques monomorphes

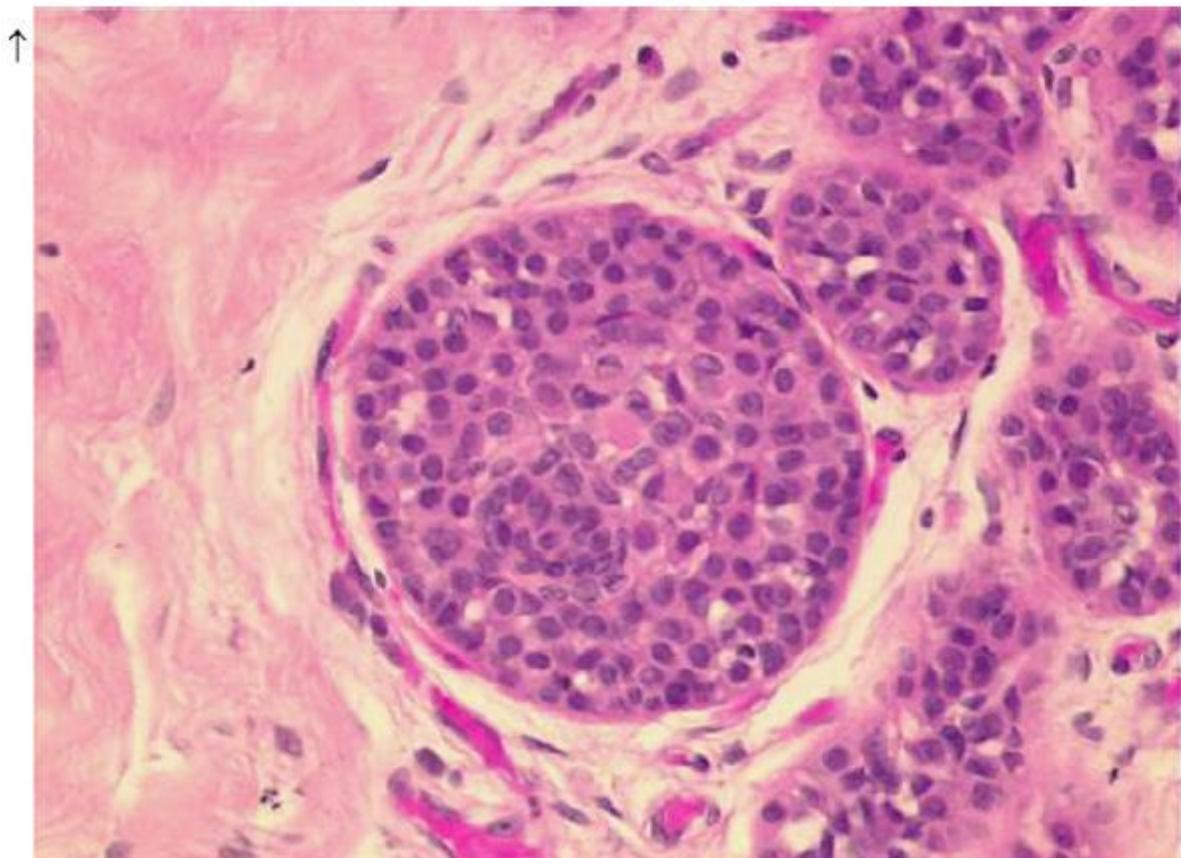


Figure 3 Néoplasie lobulaire intra-épithéliale de grade 3 (coloration HPS). Dans la NLI de grade 3 les acini sont très distendus et totalement comblés par des cellules néoplasiques monomorphes sans lumière résiduelle (coloration HPS).

2- Le carcinome lobulaire invasif

Le carcinome lobulaire est largement reconnu comme le type spécifique le plus commun. Il est caractérisé par le type de ses petites cellules uniformes non cohésives avec des « nucléi » ronds ou ovales et un cytoplasme excentriquement placé, éosinophile, peu abondant, contenant souvent des « lamina intracytoplasmique » (Martinez, 1979) et une vacuole de sécrétions refoulant le noyau, donnant un aspect de cellules en « bague à chaton ». La mucosécrétion est constituée de mucusulfates et de sialomucine colorée par le PAS et le bleu alcian ^[4]. Ces cellules ressemblent aux celles vues dans le carcinome lobulaire” in situ”. Il a été bien décrit auparavant cinq sous-types de carcinomes lobulaires invasifs (FECHNER 1975, FESHER et Al. 1979, MARTINEZ 1979).

Chaque sous-type est nommé suivant son modèle de croissance

a- La variante classique (FECHNER 1975, MARTINEZ 1979) qui s’infiltré à travers des tissus sans distorsions architecturales et qui a des cellules tumorales qui sont arrangées dans des cordes étroites, appelées « files indiennes » et qui entoure des structures normales dans un mode objectif.

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

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

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

e- Un sous groupe mixte (DIXON et AL. 1984) qui comme le nom indique, se compose de mélange des autres sous-types. Il y a encore une

controverse sur le fait que le type de cellule "signet-ring" (Steinbrecher, 1976) appartient aux groupes invasifs "Ductal" ou "lobular".

L'identification de sous types de carcinome lobulaire invasif par stricts critères histologiques semblent à pourvoir les informations cliniques utiles.

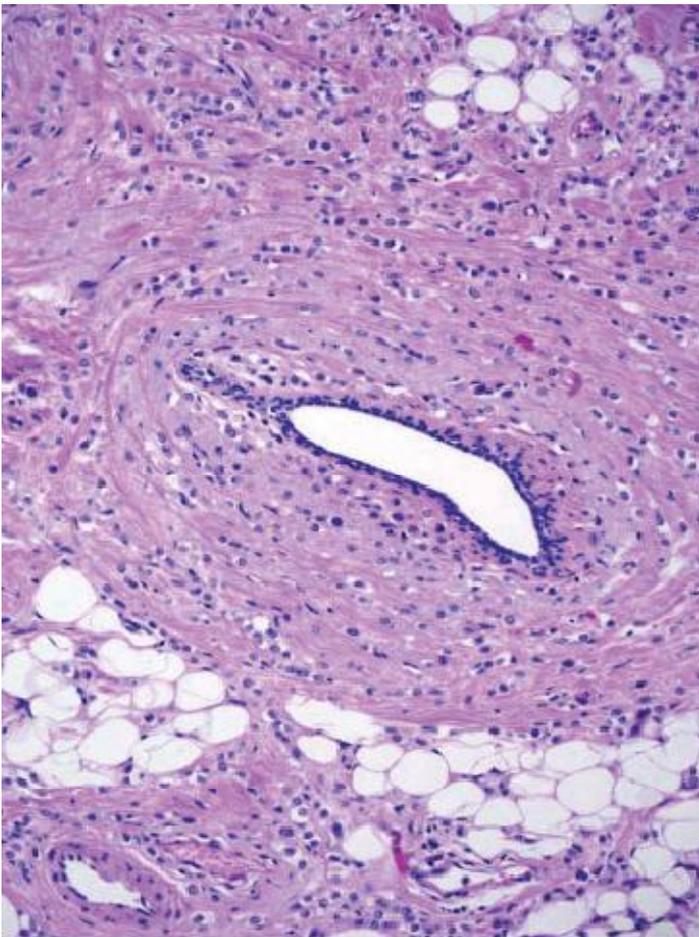


Figure 4 : Le CLI réalise, dans sa forme classique une tumeur mal limitée, constituée de petites cellules avec un pléomorphisme nucléaire peu marqué, non cohésives, isolée ou en file indienne

Matériel et méthodes d'étude

I-Matériel d'étude:

Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur 10 observations de carcinome lobulaire infiltrant du sein colligées au service de gynécologie obstétrique du CHU HASSAN II de FES sur une période de 9 ans allant du 1er Janvier 2002 à fin Décembre 2010.

II- Méthodes d'étude

L'exploitation des dossiers a intéressé

- les facteurs épidémiologiques :

Âge,

Parité,

Facteurs de risque

- la symptomatologie clinique.

- les examens complémentaires.

- le diagnostic d'extension (mammographie, Cytologie mammaire, radiographie pulmonaire, échographie abdominale).

- la stadification selon la classification TNM.

- les moyens thérapeutiques

- le recul

- le suivi des patientes.

Résultats

Carcinome lobulaire infiltrant

patiente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
âge	70	60	50	54	56	54	43	50	34	45
parité	10	9	1	2	4	3	3	0	3	3
ménopause	Oui	oui	non	oui	oui	oui	non	Non	non	oui
allaitement	Oui	oui	oui	non	oui	non	oui	Non	oui	oui
pillule OP	Non	non	oui	non	oui	oui	oui	Non	oui	oui
ATCD perso	Non	non	non	non	non	non	non	Non	non	oui
ATCD famil	Non	non		non	non	non	non	Non	non	non
delais	1	12	3	2	3	5	2	8	0	1
taille tm cm	9	6	8	2	6	6	6	4	1,5	
bilatéralité	Non	non	non	non	non	non	non	Non	oui	oui
sein	Gauche	gauche	gauche	gauche	droit	gauche	gauche	Gauche	gauche	droit
quadrant	QS	QE	retromamelonnaire	QSE	QSI	QSE	retromamelonnaire	QSI	QSE	QSI +JQINF
inflammation	Oui	non	oui	non	non	non	non	Oui	non	non
classificatoin	T4dN0M1	T3N0M0	T4dN0M0	T1N0M0	T3N1M0	T3N0M0	T3N0M0	T4dN1M1	T1N0M0	TON0M0
taille Rx	7,7	4	7,4	2	4,5	5,5	0,4	4	2,3	9
cytoponction	Positive	non faite	positive	non faite	positive	positive	positive	non faite	non faite	non faite
macrobiopsie	Positive	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	Positive	positive	non faite
tumorectomie	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	non faite	oui	oui
taille macrosc	3	5	7	3	5	5,5	2	1,7	4	11
grade histo	III	III	I	II	II	II	II	I	II	II
meta gg histo		oui	oui	non	oui	non	non		non	non
RH	Positive	negatif	negatif	negatif	positive	positive	positive	Positive	negatif	positif
Her2							negatif	Negatif	positive	negatif
chirurgie	mastectomie	patey	patey	patey	patey	patey	patey	Mastectomie	patey	patey
chimiotherapie	6 FEC			3 FEC + 3 AC 60	6 AC 60		3 FEC + 3 AC 60	6 AC 60	3 FEC	6 AC 60
radiotherapie	Non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Non	non	non
hormonotherapie	Oui	non	non	non	oui	oui	oui	Oui	non	oui
recul mois	72	64	-----	56	-----	62	40	36	13	12
récidive	Non	non			non		non	Non	non	non

Tableau I : récapitulation des résultats

I- Epidémiologie

A-Fréquence:

Le cancer lobulaire du sein a été retrouvé chez 10 patientes, sur 338 cas de cancers du sein soit un pourcentage de 2,95 % des cancers du sein.

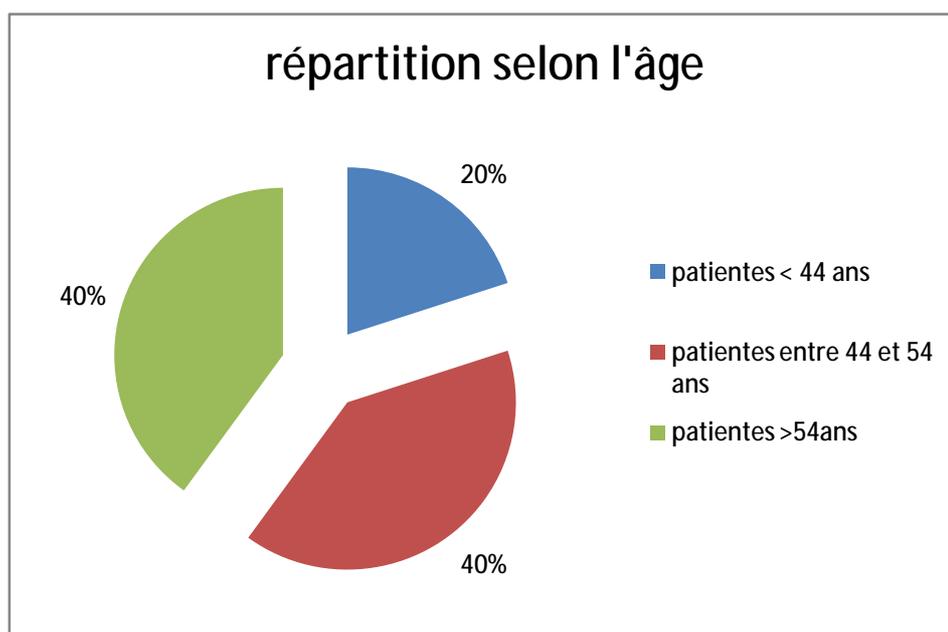
B- Age:

L'âge moyen des patientes de notre étude est de 51,5 ans avec des extrêmes allant de 28 ans à 75 ans. Le pic d'âge se situe entre 44 et 54 ans (45,8 %).

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

Age	< 44 ans	44-54 ans	>54ans
Nombre	2	4	4
%	22	40	20

Histogramme 1 : répartition selon l'âge



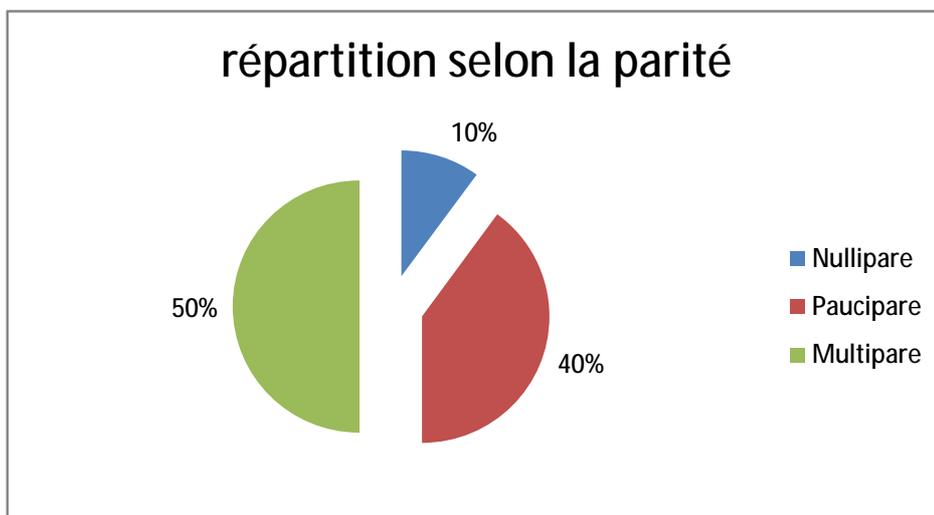
C-Parité

La plupart de nos patientes étaient des multipares.

Tableau III: Classification de nos patientes selon la parité.

	Nullipare	Paucipare	Multipare
Nombre	1	4	5
%	10	40	50

Histogramme 2 : répartition selon la parité



D- Contraception oestro-progestative:

Six patientes étaient sous contraception œstro-progestative de durée variable (60 % de nos patientes).

E- Statut hormonal:

Soixante dix pour cent de nos patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic.

Tableaux IV: Classification de nos patientes selon le statut hormonal.

	Ménopausées	Toujours réglées
Nombre	7	3
%	70	30

F- Antécédents

La notion d'antécédent personnel de mastopathie à type de mastose sclérokystique ou scléro-adénomateuse, d'une hyperplasie lobulaire atypique n'a été retrouvée chez aucune de nos patientes.

La notion de cas familial du cancer du sein n'a été retrouvée chez aucune patiente.

Une patiente avait un antécédent de carcinome lobulaire traité par chirurgie et chimiothérapie. Elle a présenté deux ans après un carcinome lobulaire bifocal du sein controlatéral.

II- ETUDE CLINIQUE:

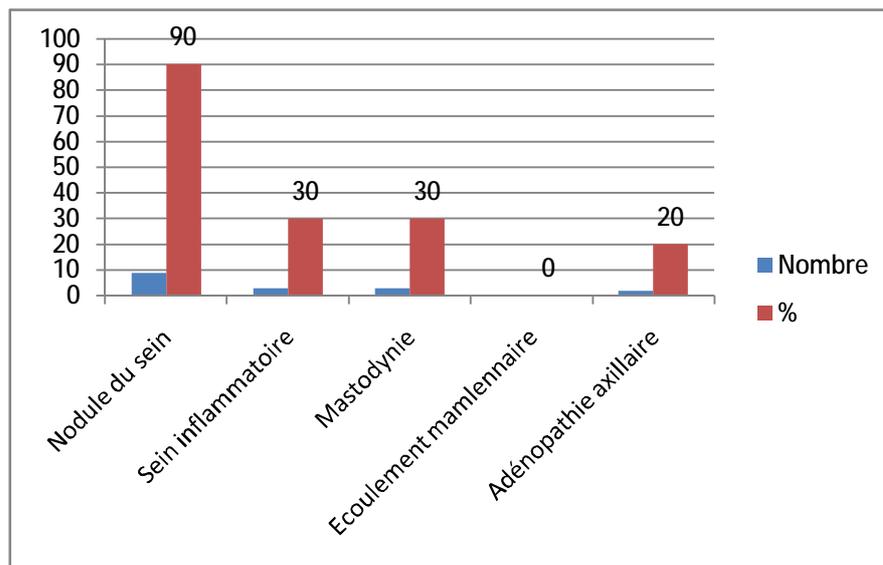
A- Circonstances de découverte:

Le nodule mammaire a été le principal signe révélateur chez 9 patientes (soit 90 %) associé à des signes inflammatoires chez trois patientes (soit 30 %), par ailleurs chez une patiente la découverte était fortuite à l'occasion d'une mammographie de surveillance après traitement d'un carcinome lobulaire du sein controlatéral.

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

Circonstances de découverte	Nombre	%
Nodule du sein	9	90
Sein inflammatoire	3	30
Mastodynie	3	30
Ecoulement mamelonnaire	0	0
Adénopathie axillaire	2	20

Histogramme 3: répartition selon les circonstances de découverte



B- Examen clinique:

L'examen clinique a permis d'objectiver un nodule palpable chez toutes les patientes sauf une patiente. Quatre patientes avaient une tumeur < 4 cm (soit 40%), et 6 avaient une tumeur > 4 cm (60 %).

Tableau VI : La taille des tumeurs.

Taille de la tumeur	Nombre	%
T0	1	10
T1	2	20
T2	0	0
T3	4	40
T4	3	30

On a noté une prédominance au niveau du sein gauche (80% des patientes), il n'a pas été noté de prédominance d'un quadrant par rapport aux autres.

Tableau VII : Caractères cliniques du nodule du sein

Aspects cliniques	Nombre	Pourcentage
	de cas	%
Siège		
Sein droit	3	27
Sein gauche	8	72
Topographie		
QSE	3	27
QSI	3	27
Rétromamelonnaire	2	18
J Q Sup.	1	9
J Q Inf.	2	18

QSE : quadrant supéro-externe.

QSI : quadrant supéro-interne.

J Q Sup : jonction quadrants supérieurs.

J Q Inf : jonction quadrants inférieurs.

L'examen clinique, par ailleurs, a révélé des adénopathies palpables chez 2 patientes (20%).

Les métastases osseuses ont été retrouvées chez deux patientes soit 20%.

Les métastases hépatiques ont été retrouvées chez une patiente soit 10%.

III- CLASSIFICATION:

Au terme du bilan clinique, nos malades étaient classées selon la classification TNM de l'UICC 1997 révisée en 2002.

Ainsi, selon la taille tumorale, une patiente avait une tumeur classée T0 (10%), deux patientes (20%) avaient une tumeur classée T1-T2 et sept patientes (soit 70 %) ayant une tumeur classée T3-T4.

Selon l'envahissement ganglionnaire, 7 patientes avaient des adénopathies classées N0 (soit 70%) et 3 patientes avaient un envahissement ganglionnaire classé N1 (soit 30%).

A noter que les métastases osseuses ont été retrouvées chez deux patientes, hépatiques chez une patiente.

Une patiente avait une tumeur bifocale.

IV- Examens paracliniques:

A- Mammographie

Sur le plan radiologique, la majorité des tumeurs étaient très suspectes de malignité.

Tableau VIII : Aspects mammographiques.

	Nombre	%
Opacités suspectes	10	100
Spicules	3	30
Microcalcifications	2	20

B- Echographie mammaire:

En complément à la mammographie, elle a permis de suspecter, la malignité dans la plupart des cas.

C- Cytoponction

Une ponction cytologique à l'aiguille fine a été pratiquée chez la moitié de nos patientes. Elle a été toujours positive.

D- microbiopsie

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une microbiopsie

E- macrobiopsie

Trois patientes ont nécessité une macrobiopsie pour preuve histologique avant de démarrer une chimiothérapie néoadjuvante.

V- TRAITEMENT:

A- La chirurgie

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical, il a consisté en une mastectomie radicale type Patey modifiée pour 8 patientes et une mastectomie simple postchimiothérapie chez les deux patientes présentant un cancer métastatique.

B- La radiothérapie :

La cobalthérapie a été pratiquée chez 6 patientes.

C- La chimiothérapie

Elle a été administrée chez toutes nos patientes. Il s'agissait dans tous les cas d'une polychimiothérapie faisant appel à des associations.

Les associations utilisées sont : FEC et AC60

D- L'hormonothérapie:

Cinq patientes ont été mises sous hormonothérapie à base de tamoxifène.

VI- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE:

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

L'examen histologique du produit du curage ganglionnaire axillaire a permis de noter chez 18 cas un envahissement ganglionnaire (soit 75 %) dont douze (soit 50%) ayant plus de trois ganglions envahis avec une effraction néoplasique de la capsule ganglionnaire et de la graisse.

Selon la classification de Scarff-Bloom-Richardsoon (SBR).

10 patientes étaient classées SBR-II (soit 41,66 %)

14 patientes étaient classées SBR-III (soit 58,33 %).

Tableau IX: Données anatomo-pathologiques

	Nombre de cas	Pourcentage %
Type histologique		
CLI	10	100
SBR		
Grade I	2	20
Grade II	6	60
Grade III	2	20
Ganglions envahis		
NO	4	40
N1N3	4	40
Non précisé	2	20

VII- PRONOSTIC:

L'évolution était marquée par la survenue d'un cas de récurrence au niveau du sein controlatéral (bilatéralité métachrone). Cette patiente a bénéficié d'un Patey controlatéral et n'a pas présenté de métastase à distance.

Six patientes sont toujours suivies sans récurrence avec un recul variable allant de 1 à 7 ans, alors que deux patientes sont perdues de vue après deux ans de surveillance sans récurrence. La survie globale est estimée à 50%.

Discussion

I- EPIDEMIOLOGIE

A- FREQUENCE

Le carcinome lobulaire invasif représente 4 à 10 % des carcinomes infiltrants et surviennent chez la femme jeune ^[5, 6]. Le carcinome lobulaire invasif CLI est le deuxième plus commun type de cancer du sein invasif ^[7].

Tableau X: Fréquence de CLI.

Auteurs	Fréquence(%)
Jung et al. ^[8]	2,8
Wasif et al. ^[9]	10,48
Li CI et al. ^[10]	9.8
Notre étude	2,95

B- CARACTERISTIQUES

1- La multicentricité : La multicentricité (foyers disséminés dans d'autres quadrants) est estimée à 50 %, elle est variable de 36% à 70 % selon les auteurs ^[11].

2- 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, ceci conduit certains auteurs à pratiquer de façon systématique une biopsie controlatérale en miroir. La multicentricité et la bilatéralité du CLIS sont très supérieures à celles des carcinomes infiltrants ^[11]. L'incidence des tumeurs simultanées ou bilatérales (jusqu'à 6 mois après le diagnostic de la première tumeur) a été reportée de 0,8 à 2% chez les patientes qui subissent au hasard une biopsie du sein controlatéral ^[12, 13]. Les patientes avec coexistence de carcinome

lobulaire in situ et cancer du sein ont une haute incidence de simultanéité et par la suite de bilatéralité du cancer ^[12, 13].

3- L'évolution:

L'évolution du CLIS, qui n'est pas soumise à la classification histopronostique de SCARFF et BLOOM, est imprévisible. Elle est marquée par deux éventualités dont on doit tenir compte pour poser les indications thérapeutiques ^[14].

a- Régression: L'évolution du CLIS peut se faire vers la régression post-ménopausique soit spontanément, soit après chimiothérapie ^[15].

b- Evolution vers le cancer invasif: Le problème de cette évolution est qu'il n'existe aucun élément formel permettant de prédire que certaines patientes présentant un CLIS, développeront ultérieurement un cancer invasif ^[16, 17].

c- Association avec le cancer invasif:

Le carcinome lobulaire in situ est associé à un cancer micro--invasif dans 5% des cas ^[18].

L'association du CLIS à un cancer invasif augmente le risque de cancer bilatéral synchrone et métachrone et aggrave le pronostic puisque ces femmes présentent non seulement un risque plus élevé de cancer bilatéral mais également un risque plus grand de survenue d'un cancer invasif ultérieur controlatéral ^[18].

L'intervalle entre la détection du CLIS et le développement de carcinome invasif du sein peut être court à quelques mois ou plus que 20 ans. Une longue période d'observation de chaque cas est nécessaire pour évaluer le risque relatif de développement de cancer invasif ^[18].

d- Métastase:

Les métastases représentent des complications sévères du cancer lobulaire du sein. Les sites des métastases diffèrent selon le type histologique du cancer du sein, en effet, le cancer lobulaire invasif se caractérise par une haute incidence de métastases osseuses, gastro-intestinales, gynécologiques, péritonéales, rétropéritonéales et celles du système nerveux central, par contre les métastases pulmonaires et pleurales sont moins fréquentes par rapport au cancer galactophorique ^[19].

C- FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES:

1- Age au moment du diagnostic

a- La moyenne d'âge de survenue du CLIS

L'âge des patientes au moment du diagnostic du CLIS est souvent de 40 à 50 ans, soit cinq à quinze ans plus jeune que lors d'un cancer infiltrant ^[20]. Il faut noter cependant que l'incidence du CLIS semble augmenter chez les femmes ménopausées ^[21]. Aux États-Unis, l'incidence du CLIS a été multipliée par 2,6 entre 1980 et 2001 ^[22].

b- La moyenne d'âge de survenue du CLI:

Il est de 50 ans avec des extrêmes variant de 30 à 74 ans. Certaines sont ménopausées, d'autres sont en activité génitale.

Des études récentes notent une augmentation de la fréquence de ces cancers après la ménopause où sont incriminés les traitements hormonaux substitutifs ^[23, 24, 25].

Tableau XI : Age moyen de survenue du CLI.

Auteurs	Age moyen (ans)	Extrêmes
Jung et al. ^[8]	48,2	38 à 58
Wasif et al. ^[9]	64,9	51 à 78
Li CI et al. ^[10]	50	<30 à >80
Notre étude	51	34 à 70

2- Statut hormonal

Les femmes avec CLIS sont généralement plus jeunes que celles avec un cancer du sein infiltrant. L'âge moyen est la quarantaine ^[25] et presque les deux tiers sont en phase préménopausique contrairement aux patientes avec cancer infiltrant.

Soixante-dix pourcent de nos patientes sont à l'âge de préménopause et 30 % sont à l'âge de postménopause.

3- Le sexe:

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

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

Deux cas de carcinome lobulaire infiltrant chez l'homme ont été rapportés, malgré l'absence de composante lobulaire in situ, le diagnostic de carcinome lobulaire infiltrant a été retenu vu l'aspect histologique caractéristique et la négativité E-cadhérine dans la tumeur ^[26,27].

La survie globale à 5 ans est d'environ 60%, et inférieure à celle de la femme ^[28].

3- ATCDs personnels d'hyperplasie lobulaire atypique:

Le risque relatif de cancer du sein invasif chez les femmes qui ont comme antécédent une hyperplasie lobulaire atypique est de 3,1 ^[24, 29]. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série.

II- Etude Clinique

A- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:

Ø Découverte fortuite:

Le CLIS est découvert à l'occasion d'une pathologie bénigne ayant nécessité une intervention (kyste, fibroadénome).

Les cancers lobulaires ont une symptomatologie, en général, moins riche que les carcinomes intracanalaires. Le cancer lobulaire est découvert par hasard dans 20% des cas ^[30].

Ø Les signes cliniques

TableauXII: Signes d'appel pour CLIS ^[30].

Signes d'appel	CLIS (%)
- Une tumeur bénigne de voisinage ou un épaissement (dystrophie)	71
- Un cancer du sein controlatéral antérieur (mammographie systématique)	28
- Des mastodynies isolées ou associées à un autre signe	28
- Une maladie de Paget du mamelon	25
- Un écoulement séreux ou sanglant	14

Les signes qui motivent de faire le bilan sont variés

a- L'écoulement:

Pour le cancer lobulaire in situ, l'écoulement sanglant ou séreux peut se rencontrer mais le plus souvent c'est une symptomatologie de voisinage qui fera pratiquer le bilan sénologique ^[30].

b- La maladie de Paget du mamelon:

5 à 25% des cas, dont les signes d'appel sont le plus souvent :

- Mastopathie fibreuse ou tuméfaction de voisinage dans 40% à 80% des cas, c'est presque la règle pour le carcinome lobulaire in situ.

- Mastodynie plus ou moins ancienne avec un sein normal à l'examen clinique. L'écoulement avec la maladie de Paget de mamelon, c'est la seule symptomatologie particulière de ces cancers in situ.

c- Une tumeur bénigne de voisinage à distance ou une dystrophie

Il motive le plus souvent le bilan (43% des cas pour ANDERSON, et 82% pour ASITIKARI et Coll.).

Ø Un cas particulier

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

Ø Découverte lors du dépistage orienté:

L'étude des facteurs de risque permet de réduire d'environ 50% le nombre de patientes à soumettre à un dépistage systématique radiologique tout en

laissant persister un cancer occulte non diagnostiqué que chez moins de 20% de patientes combinés à un examen clinique et à l'apprentissage de l'auto-examen [31].

Le diagnostic de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique du sein est de plus en plus fréquemment porté. Ceci est lié à plusieurs phénomènes : consultation plus précoce devant un signe clinique auparavant négligé et extension du dépistage orienté des affections mammaires.

Ø Découverte à l'occasion d'une métastase

Le cancer du sein peut être découvert à l'occasion d'une métastase [31]. Les métastases osseuses sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est le poumon et la plèvre.

La peau occupe la troisième place (nodules de perméation). L'atteinte du foie et du système nerveux central est plus rare.

D'autres localisations ont été mentionnées dans la littérature : péritonéales, rétropéritonéales, gastriques et, rectales [32-35].

Ø Découverte lors du bilan sénologique:

La mammographie et CLIS:

Il est souvent rapporté que le CLIS est de découverte fortuite.

En fait, il semblerait plus juste de dire qu'il n'y a pas à ce jour de traductions clinique ou radiologique spécifiques associées au CLIS.

En effet, le diagnostic est souvent porté à l'occasion d'une biopsie pour une anomalie clinique ou radiologique : zone indurée d'aspect mastosique, surcroît d'opacité, microcalcifications non suspectes à l'évidence.

Beute ^[36] a pu reprendre 119 patientes opérées (165 seins) et a fait une corrélation anatomoclinique et radiologique. Cinquante- six pour cent des seins opérés avaient une anomalie radiologique : 14 % de microcalcifications seules, 14 % de microcalcifications avec un surcroît d'opacité associé, 8 % d'opacités évocatrices de malignité, 15 % d'opacités non suspectes à l'évidence et 5 % de surcroît d'opacité ou d'asymétrie.

B- SIGNES CLINIQUES

a- La taille tumorale :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse.

La principale différence est le plus grand pourcentage des tumeurs qui dépassent 5cm dans le CLI pure (22%) que dans les autres groupes (14%) (p=0,006), réciproquement les tumeurs de la phase T0 et T2 sont moins fréquentes dans le groupe CLI pure ^[37].

Dans notre étude, l'examen clinique a permis d'objectiver un nodule palpable chez toutes les patientes sauf une patiente. Quatre patientes avaient une tumeur < 4 cm (soit 40%), et 6 avaient une tumeur > 4 cm (60 %). On a noté une prédominance au niveau du sein gauche (80% des patientes), il n'a pas été noté de prédominance d'un quadrant par rapport aux autres.

b- Tumeur palpable évoquant une autre lésion:

La néoplasie lobulaire ne fait pas par elle-même produire une tumeur palpable dans le sein. Il est identifié seulement par une étude microscopique. Quelques autres apparences cliniques du sein conduisent à biopsier et découvrir la néoplasie lobulaire ^[38].

Dans le cancer diffus, les lésions cancéreuses diffuses mal limitées peuvent n'avoir aucune traduction clinique car la lésion se différencie mal du tissu environnant, c'est le cas des cancers étendus à l'ensemble de la glande. (Cancers lobulaires invasifs, cancer intragalaclophorique s'étendant dans tous les canaux) qui ne donnent que très tardivement un aspect nodulaire ou un placard bien défini.

b- Les aires ganglionnaires

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

Dans notre étude, L'examen clinique, a révélé des adénopathies palpables chez 2 patientes (20%).

C- CLASSIFICATION:

CLASSIFICATION TNM (UICC 1997, REVISEE EN 2002) ^[39]

1. T : tumeur primitive = pT

Tx = détermination de la tumeur primitive impossible = pTx.

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

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

T1 = tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension = pT1

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

T1a $0,1 \text{ cm} \leq T \leq 0,5$ dans sa plus grande dimension

T1b $0,5 \leq T \leq 1$ cm dans sa plus grande dimension

Tic $1 \text{ cm} \leq T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension

T2 = tumeur $> 2\text{cm} \leq 5$ cm dans sa plus grande dimension = pT2

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

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

T4a = extension e à la paroi.

T4b = œdème y compris la peau d'orange, ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.

T4c = à la fois 4a et 4b

T4d = carcinome inflammatoire.

2- N : Adénopathies : pN

Nx : appréciation impossible e l'envahissement ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure) = pNx

N0 = absence d'envahissement des ganglions régionaux = pN0

N1= envahissement des ganglions axillaires homolatéraux mobiles pN1

pN1a : Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires

pN1b : Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement

pN1c : Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

N2 envahissement des ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures =pN2

N3 = envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux pN3

3- M : métastases à distance = pM

Mx : détermination impossible d'extension métastatique

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

M1 : présence de métastase à distance (comprenant des métastases Ganglionnaires sus-claviculaires).

Classification R ^[4, 6]

- Rx = impossible d'apprécier la présence c1un reliquat tumoral

- R0 = absence de reliquat tumoral
- R1 = reliquat tumoral microscopique
- R2 = reliquat tumoral macroscopique

III- ETUDE PARACLINIQUE

A- MAMMOGRAPHIE:

1-CLIS: Dans le CLIS, la fréquence de foyer des calcifications est de 33% pour ASHIKARI et Cou. Les microcalcifications sont groupées en amas, de taille variable, plusieurs foyers sont parfois disséminés dans un ou deux seins. Les calcifications sont les causes les plus fréquentes de la biopsie, même s'il n'y a pas de caractères mammographiques distinctives pour le CLIS [38, 40, 41]. Les examens histologiques ont noté que dans les seins qui contiennent cette lésion (CLIS), le calcium peut être présent entre les cellules épithéliales du lobule concerné ou dans le stroma adjacent. Les calcifications peuvent être présentes jusqu'à 2 cm loin du foyer de CLIS [5, 38, 41].

2-CLI : Les caractéristiques histologiques peuvent expliquer pourquoi des cancers lobulaires invasifs peuvent être mammographiquement latents, même à un stade avancé car ils comprennent un aspect invasif, diffus et souvent une mauvaise réaction desmoplasique à l'inverse des cancers canauxaires invasifs [5, 42,43]. L'architecture de la tumeur est classée en sept types : [42]

a- Masse spiculaire (lésion avec des spicules mesurant 1 cm de long ou plus).

b- Masse faiblement raffiné (masse avec des bordures mal définies ou avec des spicules plus courtes qu'un cm).

c- Asymétrie parenchymateuse (zone d'une grande opacité)

d- Distorsions du parenchyme (structure sans masse centrale définie).

e- Masse ronde (ronde ou ovale avec des bords réguliers).

f- Autres.

g- Négatif.

Les microcalcifications sont considérées malignes quand elles sont présentes à l'intérieur de la surface d'opacité ou quand elles sont groupées irrégulières et polymorphes. Elles sont considérées équivoques quand elles ne sont pas notées séparément. Les signes accessoires (épaississement de la peau rétraction du mamelon - attachement de la peau - œdème cutané) sont enregistrés quand ils sont présents. La multicentricité est retrouvée dans 14 à 31 % et la bilatéralité dans 8 à 19 % [5, 44].

• Difficultés radiologiques

La corrélation de la taille tumorale à la mammographie (6 1%) montre qu'il y a plus de taille tumorale sous-estimée (26%) que sur estimée (13%) dans la mammographie [5, 44].

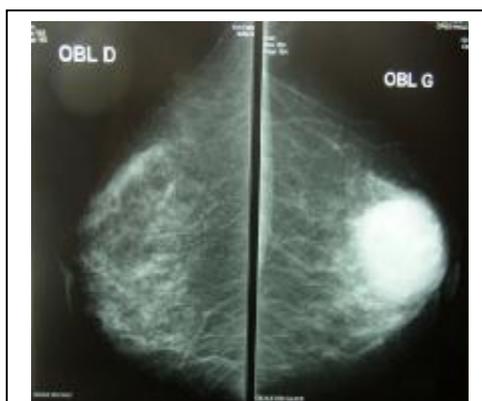


Figure 4 : masse à contours réguliers et à centre dense prenant la région rétromamelonnaire.

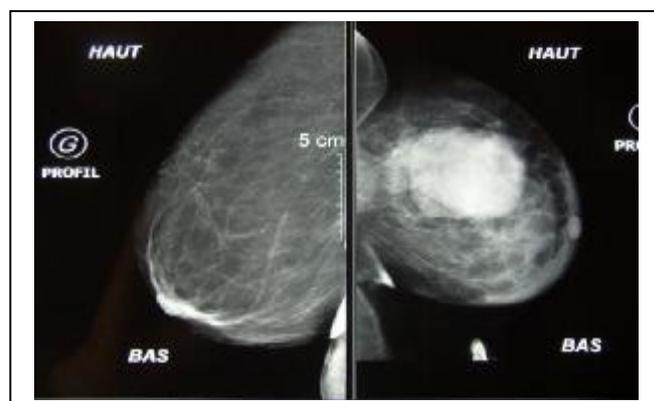


Figure 5 : opacité à centre dense du QSE de 5cm + rétraction mamelonnaire



Figure 6 : opacité spiculée diffuse (ACR5) rétro-mamelonnaire avec rétraction mamelonnaire

Tableau XIII: Aspects mammographiques du CLI.

Auteurs	Opacités suspectes	Microcalcifications	Asymétrie parenchymale
Albayrak et al. ^[77]	42 %	5 %	11 %
Brem RF et al. ^[48]	41 %	32 %	59 %
Notre étude	87,5 %	25 %	-

B- ECHOGRAPHIE

1- Echographie mammaire

L'échographie est un complément de la radiographie en cas d'anomalie ou d'insuffisance. Cet examen est particulièrement indiqué quand les seins sont radiologiquement denses, c'est la technique de choix chez les femmes très jeunes ^[43].

Le rendement diagnostique de l'échographie est pratiquement le même que celui de la radiologie dans le cancer mammaire précoce, son grand avantage est de mettre en évidence les lésions kystiques non palpables est d'espacer dans ce cas, la répétition des radiographie à 2 ans ^[43].

L'échographie est moins performante que la mammographie. Elle recherche des lacunes hypoéchogènes, de contours irréguliers, une déstructuration des bords latéraux et une verticalité ou une obliquité du grand axe.

Le repérage des images peut se faire en préopératoire (par la mammographie) et en per- opératoire (par l'échographie).

En pathologie cancéreuse, la sensibilité et la spécificité diminuent d'autant plus que la lésion est de dimension plus réduite en dessous de 2 cm.

Les faux négatifs et les positifs augmentent rapidement l'analyse morpho échographique d'une lacune atténuante qui n'est plus possible si sa taille est inférieure à 5 mm ^[43].

L'échographie n'apporte à l'heure actuelle aucun élément pour le diagnostic du CLIS ^[6].

• Sensibilité

Pour les tumeurs inférieures à 5 cm, 30% sont retrouvées à la palpation, l'échographie les objective à 97% des cas ^[6, 43].

Pour les tumeurs au delà de 5 cm, la palpation permet le diagnostic dans 51% des cas, et l'échographie dans 94% ^[6, 43].

2- Echo- doppler- couleur:

L'utilisation des techniques doppler couleur et spectrale sensibles permet l'étude de la vascularisation des lésions mammaires.

Sa faisabilité et son acceptabilité en font une méthode complémentaire de la mammographie, elle permettra d'accroître la précision dans la décision

d'opérer les patientes et pourra permettre la réduction des biopsies chirurgicales inutiles. La fiabilité et le caractère non invasif du doppler- couleur permettent d'envisager dans le futur son introduction dans l'arbre décisionnel diagnostic d'une tumeur mammaire ^[45, 46].

Tableau XIV: Sensibilité de l'échographie dans CLI.

Auteurs	Sensibilité
Brem RF et al. ^[48]	0,68
Albayrak et al. ^[47]	89,5
Notre étude	90

Dans notre étude, l'échographie mammaire, en complément à la mammographie a permis de suspecter la malignité dans 9 cas sur 10

C- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM):

L'IRM est une technique très sensible dans la détection du cancer du sein ^[49], proposée chez des patientes à risques et à seins denses en mammographie ou en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie, c'est également une technique validée dans le bilan d'extension d'un cancer du sein à la recherche d'une multifocalité, d'une multicentricité et d'une bilatéralité ou pour mesurer la taille d'une tumeur mal délimitée en mammographie ^[50]. Les particularités du carcinome lobulaire infiltrant rendent donc tout à fait prometteuse l'IRM dans cette indication. Cependant, un certain nombre d'études préliminaires ou de revues générales ont souligné la possibilité de faux négatifs en IRM dans les carcinomes lobulaires infiltrants ^[51, 52, 53].

Les carcinomes lobulaires infiltrants présentent des difficultés tant dans leur diagnostic que dans leur prise en charge en comparaison avec les autres néoplasies mammaires. Ils sont classiquement de diagnostic mammographique

difficile avec dans un travail portant sur 137 carcinomes lobulaires infiltrants en mammographie ^[54], une mammographie négative dans 16 % des cas, et des signes mammographiques subtils comme une distorsion architecturale, une opacité mal définie ou une asymétrie de densité mammaire dans 27 % des cas. Ces difficultés mammographiques expliquent le diagnostic parfois tardif de ces tumeurs, en rapport avec leur caractéristique histologique et l'absence de stroma réaction ^[55].

Dans une étude rétrospective portant sur 35 cas de CLI, Fabre Demard et al. ont conclu que l'IRM mammaire est performante dans le diagnostic positif des carcinomes lobulaires infiltrants ainsi que dans le bilan d'extension et a donc un impact thérapeutique majeur ^[56].

Une étude prospective ouverte et multicentrique a confirmé la bonne sensibilité (89,8%) de l'IRM mammaire dans le diagnostic des lésions non palpables du sein ^[57].

D- TOMODENSITOMETRIE (TDM):

De nombreuses études ont montré la sensibilité de la TDM dans le diagnostic des lésions malignes mammaires y compris non palpables.

La TDM est très performante quelque soit le siège de la lésion, souvent profonde, difficilement accessible en imagerie conventionnelle, et même dans les seins très remaniés, indurés, parfois encore rencontrés après traitement, mais, elle n'est pas de pratique courante ^[58].

IV- TRAITEMENT

A-BUT:

Le but du traitement est de prolonger la survie, améliorer le pronostic, détecter un cancer micro invasif dans le sein controlatéral et de prévoir la survenue d'un cancer invasif dans le sein homolatéral et/ou controlatéral.

B- PRINCIPES:

Il consiste à un traitement loco- régional visant à éradiquer la tumeur mammaire et son éventuelle extension locorégionale. L'adjonction d'un traitement systémique vise à détruire les micrométastases occultes présentes au diagnostic et impossibles de contrôler par le seul traitement loco- régional ^[58].

C- MOYENS THERAPEUTIQUES:

1-Chirurgie:

Ø Sur le sein:

a- Procédures chirurgicales radicales:

- *Mastectomie totale élargie ou intervention de Halsted:*

Elle consiste en l'ablation en « monobloc » de la glande mammaire, des muscles pectoraux (grand et petit) et du tissu cellulo-lymphatique de l'aisselle jusqu'au contact de la veine axillaire qui est mise à « nu ». Elle est rarement indiquée du fait du préjudice fonctionnel et esthétique ^[59].

- *Mastectomie radicale modifiée selon Patey:*

Elle comporte une mastectomie avec curage axillaire ^[67, 68]. C'est l'intervention la plus pratiquée en particulier pour les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre.

b- Procédures chirurgicales conservatrices

Le traitement conservateur associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé.

Une étude rétrospective regroupant les données de 217 CLI comparés à 2155 CCI, traités au Centre René Gauducheau, entre 1985 et 1999. La taille clinique des lésions a été comparable entre les deux populations. Les lésions de taille histologique supérieures à 30 mm sont plus fréquentes dans les CCI. Les facteurs histopronostiques (grade histopronostique, récepteurs hormonaux, envahissement ganglionnaire axillaire) ont été plus favorables dans les CLI. Concernant la corrélation anatomoclinique, l'examen clinique a sous-estimé plus souvent la taille tumorale dans les CLI que dans les CCI ($p = 0,02$). Le traitement conservateur a été validé dans la majorité des cas, mais la mastectomie de complément est restée plus fréquente dans les CLI, l'infiltration tissulaire des CLI rendant compte de la fréquence des mastectomies de complément ($p < 0,001$). Pour les tumeurs de bon pronostic (taille tumorale ≤ 20 mm, sans envahissement ganglionnaire, grade histopronostique I/II), bénéficiant d'un traitement conservateur, la rechute locale est moins fréquente dans les cas de CLI. Les auteurs ont conclu que le traitement conservateur relève des mêmes indications pour les CLI que pour les CCI en prenant, particulièrement soin, à l'évaluation préopératoire des limites lésionnelles et en respectant la qualité des marges d'exérèse ^[62].

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

On assiste actuellement à une extension des indications du traitement conservateur (tumeur allant jusqu'à 5 cm), rendu possible par plusieurs progrès majeurs le dépistage précoce des lésions infracliniques et l'apport du traitement néoadjuvant (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie).

Parallèlement à ces progrès, de nouvelles approches thérapeutiques permettent d'étendre le concept du traitement conservateur

Technique du ganglion sentinelle qui a fait peu à peu son apparition afin de diminuer la morbidité du curage axillaire classique. Il consiste à injecter un traceur lymphophile (isotope ou colorant) au contact de la tumeur. La diffusion du traceur dans les lymphatiques permet l'identification du « ganglion sentinelle» qui représente le premier lymphatique potentiellement métastatique [63].

Ø Chirurgie oncoplastique mammaire

Consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique lors du temps d'exérèse de la tumeur. Les indications actuelles concernent les tumeurs de plus de 3 cm et les tumeurs centrales superficielles [64].

Ø Chirurgie stéréotaxique

Le développement des techniques de la biopsie mammaire assistée par la stéréotaxie a permis de mettre au point un nouveau type de chirurgie radioguidée : la chirurgie stéréotaxique. Elle permet d'effectuer l'exérèse complète monobloc d'une image mammographique et fournit à l'anatomopathologiste une biopsie non fragmentée

Dans une étude portant sur 560 procédures de biopsies exérèse assistée par aspiration de foyers de microcalcifications, 60% des lésions ont été bénignes, 30% des lésions ont été malignes (CCIS et quelques cas d'invasion), 10% des lésions ont été borderline (CLIS, hyperplasie canalaire atypique et les lésions de métaplasie cylindrique avec atypie) ^[65]. Cette procédure devrait être basée sur une approche multidisciplinaire et de dialogue.

Ø Sur les ganglions ^[66]:

Le traitement des aires ganglionnaires peut être de 3 types :

- Curage axillaire complet : comporte l'exérèse du groupe ganglionnaire mammaire externe, scapulaire inférieur, central et sous-claviculaire.

- Curage axillaire limité ou conservateur: il comporte l'exérèse des ganglions mammaires externes, scapulaire inférieure central jusqu'au contact de la veine axillaire.

- Curage mammaire interne : il comporte l'ablation du tissu cellulolympatique entourant les vaisseaux mammaires internes du 1er ou 4ème espace intercostal après section des 2èmes, 3èmes et 4èmes cartilages. Cette technique est actuellement abandonnée.

2- Radiothérapie (RTH)

a- RTH externe:

Consiste à irradier le sein et les aires ganglionnaires de drainage dans le but de la réduction de récurrences locorégionales et de l'allongement de la survie.

- Les sources de la RTH externe sont:

* Cobalt 60radioactif par émission de photons.

* Accélérateurs linéaires par émission de photons X de haute énergie à partir des électrons.

- La technique radiothérapique comporte

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

b- Curiethérapie interstitielle

Elle réalisée sous anesthésie générale par fils de radium 192 dans le lit tumoral, soit après irradiation de base, soit en per-opératoire au moment de la tumorectomie ^[67, 68].

3- Traitement médical adjuvant:

a- Chimiothérapie

** Chimiothérapie néoadjuvante*

La chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante est valable pour les tumeurs du sein inopérables, non accessibles à un traitement conservateur d'emblée, lorsqu'une conservation mammaire souhaitée par la patiente est possible (absence de lésion multicentrique).

**Chimiothérapie adjuvante*

La chimiothérapie a démontré son efficacité sur la survie sans rechute et la survie globale en situation adjuvante chez les patientes traitées pour un cancer du sein N+ et chez certaines patientes sans envahissement ganglionnaire, en pré et post ménopause. La chimiothérapie standard initiale approuvée pour le

traitement adjuvant du cancer du sein était le CMF soit une combinaison de : Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5 - Fluorouracil.

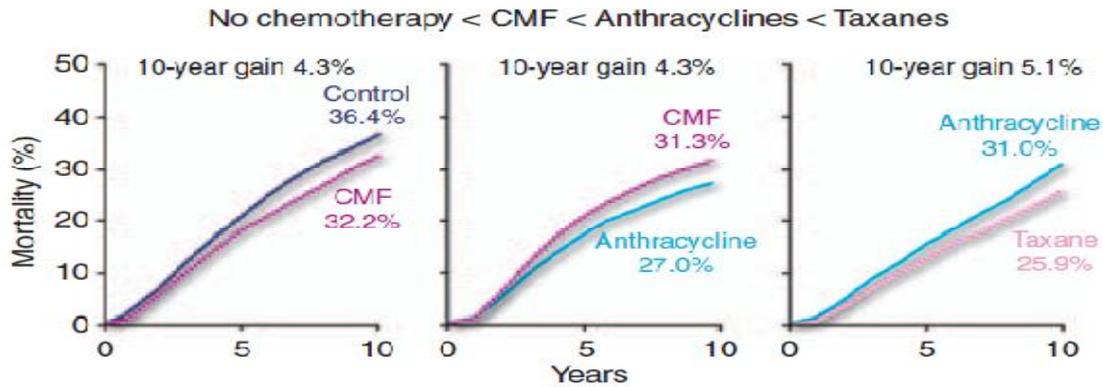
A l'heure actuelle, les polychimiothérapies contenant une anthracycline, sous forme de 4 à 6 cycles répartis sur une durée de 3 à 6 mois, sont les plus souvent utilisées en France et sont plus efficaces que le CMF, parmi ces polychimiothérapies, il y a les protocoles FEC qui est une combinaison de 5 Fluoro-uracil, de l'épirubicine et du Cyclophosphamide, et le protocole FAC qui est une combinaison de 5 Fluoro-uracil, de l'adriamycine et du cyclophosphamide.

La doxorubicine, l'épirubicine, le 5-FU, le cyclophosphamide et le méthotrexate sont les médicaments de référence en association sur un jour, pour un maximum de six cycles.

En reprenant l'historique de la chimiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein, nous pouvons constater que les années 1970 ont permis de valider le concept d'une polychimiothérapie par alkylant. Puis, dans les années 1980, un régime comportant une anthracycline était démontré comme supérieur à un régime sans anthracycline.

Les années 1990 ont vu le développement d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques, les taxanes, qui ont permis d'améliorer la survie des patientes en situation métastatique ^[68].

Les taxanes ont amélioré aussi l'efficacité de la chimiothérapie dans le cancer du sein non métastatique ^[69].



b-Hormonothérapie (HTH):

1- But:

Le traitement hormonal est utilisé pour changer le mode d'action des hormones sur la croissance du cancer. La place de l'hormonothérapie est ici large car les CLI sont souvent riches en récepteurs hormonaux (d'œstrogène et progestérone) [70, 71].

2 -Moyens:

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

a- La suppression de l'activité ovarienne

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

b- Les antiœstrogènes:

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

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

La toxicité est faible ; outre les signes de privation ostrogénique dominés par les bouffées de chaleur, prise de poids, alopécie, d'autres toxicités existent.

La méta-analyse de 1998, confirme que la durée optimale de prescription du tamoxifène est de cinq années ^[72].

c- Les progestatifs:

Représentés essentiellement par

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

- l'acétate de mégestrol, est prescrit à posologie de 160 mg/j.

Les anti- progestatifs sont également efficaces et sont en cours de développement, celui-ci étant ralenti par leurs effets indésirables ^[71].

d- Les inhibiteurs de l'aromatase :

Le premier produit utilisé a été l'aminoglutéthimide.

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

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

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

Des études de doses sont retrouvées dans la littérature pour le letrozole (2,5 mg/j), le fermostane (250 ou 500 mg toutes les deux semaines) et l'exemestane (2,5 ou 5 mg/j) ^[72]

D- LES INDICATIONS :

1-CLIS:

Historique du traitement chirurgical ^[73]

Lorsque Foote et Stewart ont décrit le CLIS celui-ci était considéré comme une lésion cancéreuse relevant du même traitement que les autres formes de cancer du sein, à savoir la mastectomie. Cette attitude a été prédominante pendant les 30 années suivantes.

Cependant, au cours des années 1970—1980, plusieurs séries de patientes traitées par simple biopsie et avec des suivis supérieurs à 20 ans ont été publiées. Ces études ont montré que les cancers apparaissant après NLI étaient le plus souvent de type canalaire et que le risque de cancer pour le sein controlatéral était proche de celui du sein homolatéral. La NLI a alors été considérée comme un facteur de risque de cancer du sein, avec pour seul traitement radical logique la mammectomie bilatérale. Celle-ci était cependant difficile à accepter pour les femmes alors que le traitement conservateur se développait pour le cancer invasif. La simple surveillance a donc été proposée.

Les données récentes remettent en question la notion de simple facteur de risque de cancer invasif pour les NLI et montrent que dans certains cas la NLI est un précurseur du cancer invasif avec les arguments suivants :

Le cancer invasif se développe le plus souvent dans le même quadrant que la NLI.

Même si, quantitativement, les cancers qui se développent après NLI sont le plus souvent de type canalaire il y a une surreprésentation des lobulaires invasifs, faisant évoquer une transformation de la néoplasie lobulaire atypique en cancer lobulaire invasif ^[74].

NLI et cancer lobulaire infiltrant sont tous deux caractérisés par la perte d'expression de la protéine d'adhésion E-cadhérine.

Tendance actuelle du traitement chirurgical

Dans les publications postérieures à 2000, le traitement était majoritairement conservateur. Dans l'étude de Page et al. ^[75], seule une biopsie était réalisée. Dans celle de Fisher et al. ^[75], le traitement a toujours été une tumorectomie. Dans autres études, la tumorectomie représentait 68 à 86 % des cas, la mastectomie 12 à 28 % et la simple biopsie 4 à 8 % des indications thérapeutiques ^[73].

Pour le sein controlatéral, la biopsie systématique a été le standard pendant de nombreuses années, associée à la mammectomie homolatérale. De façon évidente, cette biopsie n'a de valeur que positive et sa réalisation conduit à augmenter le nombre de mammectomies bilatérales. Elle a été progressivement abandonnée et n'est plus mentionnée dans les publications postérieures à 2000 ^[73, 74].

Curage ganglionnaire:

Le curage axillaire paraît injustifié dans le CLIS car il n'y a pas de problème de diagnostic avec le carcinome lobulaire infiltrant. Le curage sera justifié par le risque de micro-invasion méconnue.

Traitements non chirurgicaux

La radiothérapie ne fait pas partie du traitement standard d'une NLI

L'hormonothérapie (anti-estrogènes) est plus intéressante puisque ces tumeurs expriment dans la grande majorité des cas des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone.

Une étude a évalué la prise de 20 mg de Tamoxifène® par jour pendant cinq ans versus placebo chez des femmes à risque de développer un cancer du sein. 1338 femmes ont été randomisées. Après sept ans, le risque cumulé de cancer invasif était de 42,5/1000 dans le groupe placebo et 24,8/1000 dans le groupe Tamoxifène® (RR = 0,57 ; IC 95 % : 0,46—0,70)

Les anti-estrogènes pourraient ainsi être envisagés pour les NLI de grades 2 ou 3, la surveillance simple étant proposée pour les grades 1 ^[76, 77].

En France et dans cette indication, les anti-estrogènes ne sont autorisés que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

2-CLI:

Ø Chirurgie :

Pour les tumeurs de petite taille, les auteurs s'accordent à penser qu'un traitement conservateur est tout aussi adapté que pour les CCI. L'association avec des lésions à type de CLIS ne semble pas augmenter le risque de rechute

locale ne doit donc pas remettre en cause la possibilité d'un traitement conservateur lorsque celui-ci est envisagé.

Yeatman note, cependant, que les cancers lobulaires infiltrants nécessitent plus fréquemment de modifier l'indication thérapeutique initiale que les canaux infiltrants. En effet, dans sa série, il a été nécessaire de modifier l'indication de traitement conservateur en mastectomie deux fois plus souvent que pour les cancers canaux infiltrants en raison des constatations anatomopathologiques et de la sous-estimation de la taille initiale de la tumeur [78].

Hussien a comparé rétrospectivement chez 131 patientes les rechutes locales après traitement conservateur et après mastectomie. À huit ans il a observé 42 % de rechutes locales en cas de traitement conservateur, 5 % en cas de mastectomie. Les rechutes locales peuvent être tardives et une surveillance au long cours est indispensable. Les traitements conservateurs sont donc surtout recommandés pour les petites tumeurs [79].

Au total, les patientes avec stade I (T1N0Mo), et stade II (T0N1M0, T1N1M0, T2N0Mo et T2N1M0) sont traitées par une chirurgie conservatrice : excision tumorale locale et radiothérapie délivrée dans la surface tumorale à une dose de 6708 cGy pour stade I et 6362 cGy pour stade II [77].

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

Du fait du risque augmenté de cancer bilatéral du sein chez les patientes avec CLI, on ne fait pas de biopsie en miroir, plutôt, on préfère une soigneuse surveillance clinique par un examen physique, mammographie et biopsie [80].

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical, il a consisté en une mastectomie radicale type Patey modifiée pour 8 patientes et une mastectomie simple postchimiothérapie chez les deux patientes présentant un cancer métastatique.

L'étude anatomo-pathologique des pièces d'exérèse a confirmé le diagnostic du CLI dans tous les cas avec un envahissement ganglionnaire axillaire dans 3 cas sur huit.

Curage ganglionnaire:

Le statut de position ganglionnaire est déterminé par une triple technique de biopsie ganglionnaire (Hay bittle, 1982), un seul ganglion est échantillonné de l'axillaire inférieur, de l'apex de l'aisselle et du second espace intercostal ^[77].

Ø Radiothérapie:

La radiothérapie première à 45 Gy suivie d'une chirurgie conservatrice (tumorectomie) est une option possible du traitement des tumeurs du sein de plus de 3 cm, classées T2 ou T3 sans atteinte mamelonnaire directe, ni signe inflammatoire, sans adénopathies palpables (N0) ou avec des ganglions axillaires mobiles (N1).

Une dose de 4500 cGy — 5000 cGy est administrée en fractions de 180 - 200 cGy au lit tumoral par minimum 2 plans iridium 192, par rayon extérieur de photons ou électrons ^[80].

Au cours de l'évolution d'un cancer du sein la radiothérapie peut être envisagée soit de manière curative dans le cadre du traitement locorégional, soit de manière palliative lors de la survenue de métastases viscérales, en particulier osseuses ou cérébrales ^[81].

Dans notre étude la cobaltothérapie a été pratiquée chez 6 patientes.

Traitement médical adjuvant

- Hormonothérapie

L'hormonothérapie par les antiœstrogènes est pratiquée essentiellement chez les malades hormono-dépendantes car le CLI est riche en récepteurs œstrogènes^[82].

Cinq patientes ont été mises sous hormonothérapie à base de tamoxifène dans notre série.

Ø Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez toutes les patientes ayant une tumeur RH- et, pour les patientes RH+, pratiquement toutes les tumeurs N+ (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.

Dans notre étude la chimiothérapie a été administrée chez toutes nos patientes. Il s'agissait dans tous les cas d'une polychimiothérapie faisant appel à des associations. Les associations utilisées sont : FEC et AC60

V- PRONOSTIC

A- SURVIE GLOBALE:

Dans le carcinome lobulaire la survie atteinte est usuellement bonne que dans le carcinome de type ductulaire.

Le pronostic est excellent pour CLIS, la signification de CLIS n'est plus considérée comme une étape de la transition obligatoire vers l'invasion, compte tenu de la longue latente, 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 ^[83].

Pour le CLI, la survie à 5 ans est de 80% en moyenne (84% en cas de CLI pure, 86% en cas de CLI mixte). 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 CD1 (p <0,03) ^[81].

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

90%,80%,70%, et 50% (N-, N+1-3, N+ 4-7, N+> 1) ^[84].

Tableau XV: Survie à 5 ans du CLI.

Auteurs	Survie globale à 5 ans (%)
Arpino ^[85]	87,5
Du Toit ^[86]	84
Notre étude	50

Dans notre étude, six patientes sont toujours suivies en consultation, cinq entre elles sont suivies depuis plus de 4 ans. La survie globale à cinq ans au moins de 50%, ce qui reste inférieur aux chiffres de la littérature.

B- RECIDIVE

La récurrence loco- régionale est définie comme réapparition de cancer invasif dans le sein traité, ganglions axillaires, supra claviculaires ou mammaires internes avant ou simultanément avec l'apparition à distance de métastases ^[81].

La récurrence survient (84%) dans le lit tumoral ou dans son voisinage immédiat ^[87, 88] Elle incite le chirurgien à respecter scrupuleusement les marges de sécurité lors de la tumorectomie ^[89].

Il y a une corrélation significative entre le nombre de lobules envahis et la fréquence de récurrence. Celle — ci augmente si le nombre est supérieur ou égal à 10 lobules envahis. La valeur de pourcentage est seulement de 0,028 ^[90].

Au moment de la récurrence locale, un facteur pronostique a eu une influence significative sur la survie : le délai d'apparition de la récurrence locale par rapport au traitement initial. La survie a été plus courte pour les patientes dont la récurrence est apparue dans les deux années suivant le traitement ^[91].

Les patientes avec le carcinome lobulaire infiltrant traitées par excision limitée de la tumeur et la radiothérapie ont un risque actuariel local de récurrence à 5 ans similaire aux patientes avec carcinome ductal infiltrant(CDI).

Six patientes ont été suivies pendant toute la période de l'étude sans récurrences avec un recul allant de deux à neuf ans, alors que quatre sont perdues de vue après deux ans de surveillance sans récurrences.

C- METASTASES :

La métastase à l'os et à la moelle sont spécialement commune chez les patientes avec CLI, c'est le plus commun site de métastases [92, 93, 94].

Les métastases hépatiques et cérébrales ont une valeur pronostique péjorative.

La métastase viscérale dans le poumon, le foie et autre organe est détectée cliniquement moins souvent dans CLI que dans CDI.

Les localisations gastriques, intestinales ou péritonéales sont dues à des carcinomes lobulaires qui ont un tropisme pour le tube digestif et le péritoine [31, 32, 35].

Dans notre étude, les métastases osseuses ont été retrouvées chez deux patientes, hépatiques chez une patiente.

D- FACTEURS PRONOSTIQUES:

1- Facteurs cliniques

a- L'âge

L'âge est un facteur pronostique important. Il joue sur la survie dans la mesure où les sujets plus âgés ont évidemment une moindre espérance de survie. L'âge inférieur à 35 ans est un caractère péjoratif, à cet âge que les formes de mauvais pronostique (grade histopronostique sévère, envahissement ganglionnaire axillaire) sont plus fréquentes mais en lui-même l'âge ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution [84].

b- grossesse

Est un élément de pronostic défavorable dans la mesure où les cancers du sein surviennent à sa fin ou lors de son décours immédiat ou lors de la lactation [84].

c- Les adénopathies régionales:

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

En cas de CLIS, l'envahissement ganglionnaire est nul (< 1 %) (20).

La positivité ganglionnaire pour CLI est de 32 % comparé avec 37 % pour CCI.

d- 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 [84].

e- Les stades cliniques

Ont une valeur pronostique.

ppTableau XVI: Stades cliniques et survies à 5 ans correspondantes

Stades	Survie à 5 ans sans métastases (%)
I	90
II	80
III a	60
III b	38
IV	25

ASHIKARI et Al. rapportent que les survies à 5 ans et à 10 ans chez des patientes stade II de CLI respectivement 86% et 74%.

2- Facteurs histopathologiques

a- Le grading histopronostique:

Basé sur le degré de différenciation, l'anisonucléose (irrégularité de la forme et de la taille du noyau) et sur l'activité mitotique. Chacun de ces trois est noté de 1 à 3, l'addition de ces notes aboutit à un total de 3 à 9 permettant de classer la tumeur dans 3 grades:

Grade I (total de 3, 4,5) de pronostic favorable.

Grade II (total de 6 ou 7) de pronostic modéré.

Grade III (total de 8 ou 9) de pronostic de plus en plus défavorable.

Le grading histologique décrit par BLOOM et RICHARDS ON a de valeur pronostique, son usage est limité chez les patientes avec une tumeur de type histologique spécifique c'est le cas du le carcinome lobulaire parce que le diagnostic histologique est basé sur la découverte de cellules uniformes de taille petite ou modérée avec bas rythme mitotique.

b- La taille tumorale:

Elle a une influence sur l'évolution et sur la survenue de métastaser. Plus la tumeur est petite, plus le risque de survenue de rechutes est grand ^[84].

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

c- L'extension ganglionnaire loco régionale:

Est le mode métastatique le plus représentatif de l'agressivité d'un carcinome. Les embolies "clandestines" dans le sinus marginal des ganglions ont un pronostic significativement plus défavorable que les formes N(-).

c- Les emboles tumorales

Par invasion vasculaire ont un caractère particulièrement péjoratif.

3- Facteurs biologiques:

Ø La mesure de l'activité proliférative fait appel à l'index mitotique, des paramètres cinétiques (index de marquage, analyse du contenu en ADN (phase S, ploïdie) et à des marqueurs biochimiques (thymidine kinase, Ki 67, antigène p 120).

Ø Parmi les facteurs stimulant la prolifération cellulaire on trouve les facteurs de croissance, les récepteurs à l'E.G.F (épidermal

growth Factor) l'oncogène Cerb-B2, la cathepsine D, cholestérol et IGF-1^[92].

Ø Les facteurs de dissémination sont des protéases : les cathepsines, les activateurs du plasminogène, les collagénases et la protéoglycanase.

Ø La protéine pS2 tissulaire est un marqueur de l'hormono-dépendance et donc de bon pronostic.

Ø Les récepteurs hormonaux

Ø La concentration du récepteur œstrogène est corrélée à l'âge, au statut hormonal, à la différenciation tumorale et au grading histologique, par contre la concentration du récepteur progestérone n'est corrélée qu'avec différenciation tumorale et le grade SBR^[94].

Une étude biochimique suggère que le CLI classique peut être spécialement riche en récepteurs œstrogène.

4- Nouveaux facteurs^[95]

Les variables quantitatives histopathologiques ont une valeur objective de malignité dans le carcinome lobulaire.

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

VI-SURVEILLANCE GENERALE

La surveillance du cancer du sein: clinique — biologique avec VS, gamma G.T, phosphatases alcalines, CA 15-3, tous les six mois (voire quatre mois) et radiologique avec une mammographie et une radio pulmonaire tous les ans ^[96].

Les applications de l'IRM concernent les situations où la clinique et la radiologie sont mises en défaut.

Une surveillance clinique est donc toujours nécessaire quelle que soit la technique de mastectomie pour diagnostiquer précocement les récurrences locales ^[96].

A- Surveillance du CLIS

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

La surveillance de patientes ayant CLIS repose sur un examen clinique minutieux tous les quatre mois couplé à une mammographie annuelle ^[14].

B- Surveillance de CLI

Les patientes avec CLI sont suivies régulièrement après traitement une fois par trimestre pendant les premiers dix-huit mois, puis une fois par semestre pendant trois ans et demi et par la suite une fois par an.

La surveillance comprend l'examen physique, la mammographie annuelle, la radiographie du thorax et une TDM osseuse selon les signes cliniques d'appel ^[97].

Conclusion

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

Le carcinome lobulaire représente 4% à 10% 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 plus qu'un état cancéreux, le type infiltrant représente 4 % des carcinomes invasifs et 10 % du taux des cancers du sein).

Ce type histologique a des caractéristiques spécifiques ; il est souvent multicentrique, bilatéral, survient souvent en péri-ménopause.

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

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

Un traitement conservateur peut être proposé dans les stades précoces. Une chimiothérapie et une hormonothérapie complètent le protocole thérapeutique.

Son évolution est marquée aussi par la récurrence locorégionale après cinq ans et/ou par l'apparition de métastases à distance, principalement osseuses (dans 3/4 des cas), digestif et gynécologique.

Le pronostic est variable selon les sous- types de CLI, en général il est mauvais, mais meilleur que celui de CCI (carcinome canalaire infiltrant). La survie est de 80 % à 5 ans pour le CLI.

Références

- 1- H.MERSEIN, E. YILDIRIM, K. GULBEN and U. BERBERGLU. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *ESJO* 2003;29:390-395.
- 2- Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, Audrain O, Bouriel C, Levêque J. Atypical epithelial hyperplasia of the breast: current state of knowledge and clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Feb;39(1):11-24. Epub 2009 Oct 22.
- 3- Isabelle de Mascarel, Gaëtan MacGrogan Prise en charge des atypies épithéliales du sein. *Ann Pathol* 2007; 27: 182-94
- 4- CONTESSO G., BERTIN F., MAT IIEU M.C., TERR(ER P. Anatomie pathologique des cancers mammaires. *E.M.C Gynécologie*, 19)1, 865 BiO :4, 8,9 et j 1.
- 5- ESPIÉ M, HOCINI H, CUVIER C, GIACCHETTI S, BOURSTYN E, DE ROQUANCOURT A. Invasive lobular carcinoma of the breast: specific diagnosis and evolution. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Jan;34(1):3-7. Epub 2006 Jan 6.
- 6- ESPIÉ M, HOCINI H, CUVIER C, GIACCHETTI S, BOURSTYN E, DE ROQUANCOURT A. Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 964–969.
- 7- COCHIN S, CHAULEUR C, TROMBERT B, SEFFERT P. Treatment of breast cancer between 1985 and 2005 at Saint-Etienne University Hospital: contribution of mammography screening. Retrospective study of 473 patient. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Feb;36(2):151-8. Epub 2008 Feb 80.
- 8- Jung SY, Jeong J, Shin SH, Kwon Y, Kim EA, Ko KL, Shin KH, Lee KS, Park IH, Lee S, Kim SW, Kang HS, Ro J. The invasive lobular carcinoma as a prototype luminal A breast cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2010 Dec 3;10:664.
- 9- Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1862-9. Epub 2010 Feb 17.
- 10- Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003 Mar 19;289(11):1421-4.
- 11- EL HANCHI Z, BERRADA R, FADLI A, FERHATI D, BRAHMI R, BAYDADA A, KHARBACH A, CHAOUI A. Bilateral breast cancer. Incidence and risk factors *Gynecol Obstet Fertil*. 2004 Feb;32(2):128-34.
- 12- NOELLE DAVIS, VANCOUVER, ROBERT M., BAIRD M.JJ. Breast cancer in association with lobular carcinoma in situ. Clinicopathologic review and treatment recommendation. *Am. J. Surg.*, 1984,147 : 642-644.

- 13- HAAGENSEN C.D., NATHAN IANE, RAFFAELE LATTES, CAROL BODIAN. Lobular neoplasia (SO-CALLED lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*, 1978,42 (2) : 737.739,741,746,752,753.
- 14- CHARPON C., LAURENT J.C., VILAIN M.O., GIARD S. Le carcinome lobulaire in situ du sein. *Rev. Fr. Gynécol. Obstet.*, 1990,85 (3) : 174- 178
- 15- ROBERT V.P., HUTTER M.D. The management of patents with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 1984,53 (suppi. 1): 798-801.
- 16- Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2005;23:5534—41.
- 17- Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia: long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78:1024—34.
- 18- Lavoué V, Bertel C, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, Audrain O, Bouriel C, Levêque J. Atypical epithelial hyperplasia of the breast: current state of knowledge and clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Feb;39(1):11-24.
- 19- S.FERLICOT, A.VINCENT-SALOMON, J.MEDIONI. Wide metastasic spreading in infiltrating lobulai- carcinoma of the breast. *European Journal of Cancer* 40(2004) 336-341.
- 20- Frykberg ER, Satiago F, Betsill WL, O'Brien PH. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:285—301.
- 21- Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(3):259– 68.
- 22- Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):1008—11.
- 23- Li. CI. CHRISTOPHER, et Al. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer*, 2000, 88, 11, 2570-7.
- 24- Chikman B, Lavy R, Davidson T, Wassermann I, Sandbank J, Siegelmann-Danieli N, Halevy A. Factors affecting rise in the incidence of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Isr Med Assoc J*. 2010 Nov;12(11):697-700.
- 25- Y, Kim EA, Ko KL, Shin KH, Lee KS, Park IH, Lee S, Kim SW, Kang HS, Ro J. The invasive lobular carcinoma as a prototype luminal A breast cancer: a retrospective cohort study. *Jung SY, Jeong J, Shin SH, Kwon BMC Cancer*. 2010 Dec 3;10:664.

- 26- Y, Zekioglu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Erhan. Can J Surg.* 2006 Oct;49(5):365-6.
- 27- Rohini B, Singh PA, Vatsala M, Vishal D, Mitali S, Nishant S. Pleomorphic lobular carcinoma in a male breast: a rare occurrence. *Patholog Res Int.* 2010 Dec 1;2010:871369.
- 28- DELE VAL J.P. ,PACETTI G., BIERI S., KURT A.M., SPILIOPOULOS A., BORST F. Cancer du sein chez l'homme, revue généroise sur 24 ans. *Médecine et hygiène*, 1993, 5 1ème année : 1771
- 29- C.CHAPPELLIER, C.BALLU-MAESTRO,A.BLEUSE, F.FTTOSE; J.N.BRUNETON. Ultrasonography ofinvasive lobular carcinoma ofthe breast. *Journal of Clinical Imaging* 20(2000) 333-336.
- 30- A.RAUDRANT D., ROCHET Y., FRAPPART L., COKINOS D., MAGNIN G.,BREMOND A. Lésions” frontières “ du sein : Etude anatomopathologique, clinique et thérapeutique. *Revue générale et expérience personnelle. Rev. Fr. Gynécol .*, 1980, 75 (1-2) : 3 8-43,45.
- 31- BREMOND A. Les circonstances de découverte des lésions frontières du sein. *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1980, 9(1) : 102-103.
- 32- Fondrinier. E, Guerin.O, Delva. R, Pabot. P, localisations péritonéales isolées d'un carcinome lobulaire infiltrant du sein. *J Gynecol obstet Biol reprod* 1998 ; 27 : 87-89
- 33- Antonio Ciulla¹, Gioacchino Castronovo¹, Giovanni Tomasello*¹, Alfonso Maurizio Maiorana¹, Leila Russo², Elio Daniele² and. Gastric metastases originating from occult breast lobular carcinoma: diagnostic and therapeutic problems. *World Journal of Surgical Oncology* 2008, **6**:78
- 34- Yousef et al. Invasive lobular carcinoma of the breast presenting as retroperitoneal fibrosis: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010, **4**:175
- 35- Macías-García F, Sobrino-Faya M, Domínguez-Muñoz JE. Metastasis of lobular breast carcinoma diagnosed by rectal macrobiopsies. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Nov;102(11):660-1.
- 36- Beute BJ, Kalisher L, Huter RVP. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathological, and mammographic features. *ARJ* 1991; 157:257–65.
- 37- MATHELIN C., GAIRARD B., RENAUD R., BRETTE J.P. Examen clinique des seins : sein normal, lésions bénignes et frontières. *EMC, Gynécologie*, 1997,810-E-10 : 1,2,7 et 8.

- 38- THOMAS L., POPE Jr., ROBERT E.F., MORTON C.W., HAROLD J.W., ELLEN S. DE PAIEDES. Lobular carcinoma in situ of the breast : mammographic features. *Radiology*, 1988, 168(1): 64-65.
- 39- CANCER DU SEIN. Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002)
- 40- Namer. M. Breast cancer prevention. *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 3–13
- 41- Benoit. L, Lacombe. E, Feutray. S, Favoulet. P, Boulleret. C, Fraisse. J, Cuisenier. J. Role of microbiopsy in diagnostic and therapeutic approach of mammary suspect microcalcification. *Annales de chirurgie* 128 (2003) 368–372
- 42- MICHELE L., LILIANE O., BERNARD A., MARTINE M., MICHEL L., PHILIPPE V., SYLVIA N. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology*, 1992, 185 (3) : 705-708.
- 43- Zeynep Kırkalı Albayrak, Hülya Kapran Önay, Gülden Yenice Karatağ, Ozan Karatağ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation. *Turkish Society of Radiology* 2010
- 44- L.I. CHRISTOPHER, et al. Changing Incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women.. *Cancer*, 2000, 88, 11,2561-9.
- 45- Rachel F. Brem. Marina Ioffe. Jocelyn A. Rapelyea. Kristen G. Yost. Jean M. Weigert. Margaret L. Bertrand. Lillian H. Stern. Invasive Lobular Carcinoma: Detection with Mammography, Sonography, MRI, and Breast-Specific Gamma Imaging *AJR*:192, February 2009
- 46- ZAFY S., CAUBEL P. Echographie interventionnelle en gynécologie obstétrique. *Clecmont-Ferrand*, 1995,4(9): 345,3 57.
- 47- Albayrak ZK, Onay HK, Karatag GY, Karatag O. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Aug 13. doi: 10.4261/1305-3825.
- 48- Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, Stern LH. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Feb;192(2):379-83.
- 49- Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997;205:437-40
- 50- Lamarque JL, Prat X, Laurent JC, Taourel P, Pujol J, Boulet P, Gary-Bobo A, Mourou MY, Binet A. Imagerie par résonance magnétique du sein. *Encycl. Med. Chir. (Éditions*

- Scientifiques et Médicales Elsevier) Radiodiagnostic — Urologie-Gynécologie, 34-810-A-10, 2000, 17 p.
- 51- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-8.
- 52- Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-10.
- 53- Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610. Review.
- 54- Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1999;178:149-54.
- 55- Roger P, Delfour C, Ragu N, Serre I, Baldet P, Taourel P. Des cancers du sein sans signe en mammographie : quand et pourquoi ? *J Radiol* 2005;85:2063-2067.
- 56- Fabre Demard N, Boulet P, Prat X, Charra L, Lesnik A, Taourel P. Breast MRI in invasive lobular carcinoma: diagnosis and staging. *J Radiol*. 2005 Sep;86(9 Pt 1):1027-34.
- 57- Gilles R, Meunier M, Trouffléau P, Divano L, Tardivon A, Vanel D, Hacourt A, Neuenschwander S, Stinès J. Diagnosis of infraclinical lesions of the breast with dynamic MRI: results of a prospective and multicenter study. *J Radiol*. 1997 Apr;78(4):293-7.
- 58- MARTY M., MIGNOT L., CAL VO F., EXTRA J.M., ESPIE M., BOURSTYN E., MAYLIN C., CLOT P., GORINS A. Traitement du cancer du sein. Eléments du choix thérapeutique. Traitement des formes habituelles. EMC, Gynécologie, 1989,870 A10 : 2-4
- 59- Halsted WS. The results of operations for the care of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 20:497.
- 60- Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13
- 61- Staunton MD, Melville DM, Monterrosa A, Thomas JM. A 25-year prospective study of modified radical mastectomy (Patey) in 193 patients. *J R Soc Med*. 1993 Jul;86(7):381-4.
- 62- Paumier. A, C. Sagan, L. Champion³, M. Fiche, N. Andrieux³, F. Dravet¹, R. Pioud and J.-M. Classe¹, Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinoma. *Imagerie de la Femme* Volume 15, Issues 1-2, March 2005, Pages 15-20.

- 63- Leikola JP, Toivonen TS, Krogerus LA, von Smitten KA, Leidenius MH. Rapid immunohistochemistry enhances the intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in invasive lobular breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):14-9.
- 64- Benoit L, Franceschini C, Margarot A, Arnould L, Fraisse J, Cuisenier J. Conservative surgery in breast cancer: combination skin incision for a better cosmetic result. *Ann Chir*. 2004 Jun;129(5):310-2.
- 65- Bibeau F, Chateau MC, Masson B. Management of non-palpable breast lesions with vacuum-assisted large core needle biopsies (Mammotome). Experience with 560 procedures at the Val d'Aurelle Center. *Ann Pathol*. 2003 Dec;23(6):582-92.
- 66- DUFOUR PH., LAURENT J.C., DEPADT G., DEMAILLE A. Cancer du sein : peut-on se limiter aux étages 1 et 2 de Berg lors du curage axillaire? *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1991 ,20 : 175-176.
- 67- COURAY J. Histoire naturelle des cancers minimes et occultes du sein survie à long terme et dépistage de masse. *Rev. Fr. Gynécol. Obstet.*,1992,87 (li): 549-550.
- 68- INGLE JN, JIIONSON PA, SUMAN VJ, GERSTNER JB, MAILLARD JA, CAMORIANO, et AL. A randomized phase III trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80 (2) :218-24.
- 69- Preliminary data presented by R Peto at the 2007 San Antonio Breast Cancer Symposium on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).
- 70- Preliminary data presented by R Peto at the 2007 San Antonio Breast Cancer Symposium on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).
- 71- HARRY.D.BEAR, et AL. Despite limited data, coexistent lobular carcinoma in situ should not be a contraindication to breast conservation for women with invasive breast carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, 5, 978-81.
- 72- ESPIE M. Progestatifs et seins, 2002.
- 73- L.MARIAC, M.P.BLANC VINCENT.
Standard, Options, Recommandations: Hormonothérapie dans les cancers du sein non métastatiques . Année 2000, pp :9-12.
- 74- Ansquer. Y. P. Santulli, C. Colas, M. Jamali, C. Tournigand, L. Duperray, B. Duperray, D. Jannet, B. Carbonne. Néoplasies lobulaires intra-épithéliales : hyperplasie

- lobulaire atypique et cancer lobulaire in situ. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39, 91—10.
- 75- Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100: 238—44.
- 76- Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WDJr, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:125—9.
- 77- ROLAND H., JAN H.C.L., HENDREKS, MARCEL M. Mammographically occult breast-cancer. A pathologic and radiologic study. *Cancer*,1983,52 (10): 1810-1810 et 1817.
- 78- JOSEPH C. POEN, LUU TRAN, GUYJUILLARD, MICHEAL, SELCH, GIULIANO A., SILVERSTEIN M. et al. Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer*,1992,69(1 1): 2789,2790 ,2793,2794.
- 79- Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995;222(4):549–61
- 80- Hussien.M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RA. Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the Breast. 2003 Feb;12(1):23-35.
- 81- MEL VIN J., SILVERSTEIN, BERNARD S.L., JAMES R. et al. Infiltrating lobular carcinom. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer*,1994,73(6): 1673,1675-1676.
- 82- SUSAN G.O., ROSALIND H.T., ELIZABETH A., PATTERSON, BARBARA L.F. Breast cancer recurrence after lymphectomy and irradiation role of mammography in détection. *Radiology*,1992,183(1) : 201,203.
- 83- ROBERT V.P., HUTTER M.D. The management of patents with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 1984,53 (suppi. 1): 798-801.
- 84- SALVAT J., KNOPE J.F., VINCENT-CENOJ) ., FELLAh L. Le carcinome in situ du sein 10 cas. *J. Gynécol. Obstét. Biol . Reprond.*,198,17(8): 1056-1057.
- 85- ROUESSE J. ,BERLIE J. ,HACENE K., BRUNET M., SPYRATOS F. Facteurs épidémiologiques et pronostiques du cancer du sein. *Rev. Prat., Paris*,1990,40(10) ; 885-887.
- 86- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R149–R156.

- 87- Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO. An evaluation of differences in prognosis recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:251-7.
- 88- ROTTEN D. Lymphœdème du bras et cancer du sein. *Gynécol. Item.*, 1995,4(9) : 200.
- 89- JAQUILLAT CI. AUCLERC G., WEIL M., BOREL Ch., DEMUBLANC M.A., BAILLET F., HOUSSET M. et al. Une alternative à la chirurgie. Résultat d'un traitement conservateur dans le cancer du sein : chimiothérapie néoadjuvante/radiothérapie curiethérapie. *Gynécologie*, 1991,42(1) 43-45.
- 90- JAQUILLAT C., WEIL M., ROBEL C., AUCLERC G., DEMAUBLANC M.A., HOUSSET M. ? BAILLET F., KHAYAT D. Regression tumorale cômme facteur pronostique dans les cancers du sein. *Buli. Cancer*,1991, 78 : 440.
- 91- BOUDOURIS O., EL ELLA A., TAVIERE V., MOURIESSE H., CONTESSO G., PETIT J.Y. Diagnostic des récidives locales après traitement conservateur du cancer du sein. Etude comparée d'une série de 50 cas. *Buli. Cancer*, 1991,78 : 627-63 1.
- 92- GYDA LOLK OTTESEN, HANS PEDER GRAVERSEN, MOGENS BLICHERT-TOFT, KRINZEDRLER, JOHAN A. ANDERSEN Lobular carcinoma in situ of the female breast. *Am. J. Surg. Pathol.*,1993,17(1): 14,17,19 et 20.
- 93- DARCHA C., ORLIAGUET T.H., LE BOUDEC G., BUONO J.P., BEAUFERE A.M., DECHELOTTE P. Métastases digestives des carcinomes mammaires. A propos de deux observations. *ANN. Pathol.*, 1993,13(4) :251-252.
- 94- VILLET R., HARLE., PICHON M.F., PONS-INDJIDJIAN D., SURUGUE P., SCALLI P. Corrélations entre les taux internationaux des récepteurs à l'œstradiol et à la prigestérone et les autres facteurs pronostiques des cancers du sein. *Gynécologie*, 1985,36,(3) : 230-232.
- 95- DAMIAN IMCOSTANZO, PAUL PETER ROSEN, ILANA GAREEN M.Ph., SANDRA FRANKLIN B.A et al. Prognosis in infiltrating Iobular carcinoma. An analysis of "classical" And variant tumors. - *Am. J. Surg. Pathol.*, 1990, 14 (1): 12,16,18,20 et 21.
- 96- MATHELIN C., GAIRARD B., RENAUD R., BRETTE J.P. Examen clinique des seins : sein normal, lésions bénignes et frontières. *EMC, Gynécologie*, 1997,810-E-10 : 1, 2,7 et 8.
- 97- AUBRY C., MARTIN E., FOURNIER B., GUILLEMIN F., LONGIS M.J., MONNEAU J.P., DESCHAMP J.P. Le dépistage cancer du sein reste insuffisant. Etude de la surveillance mammaire des femmes de plus de 50 ans en Lorraine — Champagne. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Repord.*, 1991,20 : 777-780