

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 16

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Diplôme d'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique)
par

Pascaline de Blay de Gaix

née le 16 juin 1978 à Castres

Présentée et soutenue publiquement le 7 Octobre 2008

VALIDATION DU TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR
DU CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT COMPARE
AU CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT.

Président : Monsieur le professeur Henri-Jean Philippe

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marc Classe

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	5
2	GENERALITES	7
2.1	GENERALITES CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT ET CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT	7
2.1.1	<i>EPIDEMIOLOGIE CCI ET CLI.....</i>	7
2.1.2	<i>PRESENTATION CLINIQUE CCI ET CLI.....</i>	8
2.1.3	<i>IMAGERIE CCI ET CLI.....</i>	10
2.1.4	<i>ANATOMOPATHOLOGIE CCI ET CLI.....</i>	13
2.1.4.1	Carcinome canalaire infiltrant	15
2.1.4.2	Carcinome lobulaire infiltrant	18
2.1.5	<i>GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</i>	23
2.2	LE TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR.....	25
2.2.1	<i>CONCEPT DU TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR.....</i>	25
2.2.2	<i>INDICATIONS.....</i>	26
2.2.2.1	Indications générales	26
2.2.2.2	Marges d'exérèse	27
2.2.2.3	Localisation tumorale	29
2.2.2.4	Cas de la chimiothérapie néoadjuvante	29
2.2.2.5	Avis de la patiente : vers une décision partagée.....	30
2.2.3	<i>CRITERES DE QUALITE⁶⁰.....</i>	30
2.2.3.1	Etape préopératoire.....	31
2.2.3.2	Etape opératoire : technique chirurgicale	31
2.2.3.3	Etape postopératoire	32
2.3	LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES POST OPERATOIRES.....	33
2.3.1	<i>CHIMIOETHERAPIE ADJUVANTE⁷⁸.....</i>	33
2.3.1.1	Indications	33
2.3.1.2	Principaux médicaments.....	34
2.3.1.3	Principales associations	35
2.3.1.4	Trastuzumab (Herceptin®).....	35
2.3.1.5	Principes de la chimiothérapie.....	36
2.3.2	<i>HORMONOTHERAPIE⁷⁹.....</i>	36
2.3.2.1	Les récepteurs hormonaux.....	37
2.3.2.2	La suppression ovarienne	37
2.3.2.3	Les anti-oestrogènes	38
2.3.2.4	Les inhibiteurs de l'aromatase	38
2.3.2.5	Principes de l'hormonothérapie.....	39

3	MATERIEL ET METHODE	40
4	RESULTATS	45
4.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	45
4.2	PRISE EN CHARGE DES PATIENTES	47
4.3	QUALITE DE L'ESTIMATION PREOPERATOIRE DE LA TAILLE TUMORALE ET QUALITE DES MARGES TUMORALES INITIALES	48
4.4	TROPISME METASTATIQUE.....	49
4.5	RECIDIVE ET FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE MAMMAIRE.....	51
	4.5.1 <i>RECIDIVE LOCALE, CONTROLATERALE ET GLOBALE</i>	51
	4.5.2 <i>FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE</i>	52
4.6	ETUDE DES SURVIES	55
	4.6.1 <i>SURVIE GLOBALE</i>	55
	4.6.2 <i>SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE et GLOBALE</i>	56
	4.6.3 <i>SURVIE EN FONCTION DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE</i>	59
	4.6.3.1 <i>Survie chez les patientes avec envahissement ganglionnaire (N+)</i>	59
	4.6.3.2 <i>Survie chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (N-)</i>	60
	4.6.4 <i>SURVIE APRES CHIMIOOTHERAPIE</i>	61
	4.6.5 <i>SURVIE APRES HORMONOTHERAPIE</i>	62
	4.6.6 <i>SURVIE SANS METASTASE</i>	63
5	DISCUSSION.....	64
5.1	MODE DE PRESENTATION DU CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT ET LOBULAIRE INFILTRANT : SIMILARITES OU DIFFERENCES ?.....	64
	5.1.1 <i>ASPECTS GENERAUX, CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES</i>	64
	5.1.1.1 <i>Aspects généraux et cliniques</i>	64
	5.1.1.2 <i>Aspects anatomopathologiques</i>	65
	5.1.2 <i>EVALUATION PRE OPERATOIRE DE LA TAILLE ET DES MARGES TUMORALES DES CARCINOMES LOBULAIRES INFILTRANTS</i>	69
	5.1.2.1 <i>Evaluation de la taille tumorale et des marges</i>	69
	5.1.2.2 <i>Multifocalité/ Multicentricité</i>	71
	5.1.2.3 <i>Place de l'imagerie par résonance magnétique</i>	72
5.2	RECIDIVE : SIMILARITES OU DIFFERENCES ?	74

5.2.1	<i>ETAT DES LIEUX SUR LA RECIDIVE LOCALE ET CONTROLATERALE</i>	74
5.2.2	<i>FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE</i>	77
5.2.2.1	Facteurs de risque de récurrence locale.....	77
5.2.2.2	Facteurs de risque de récurrence controlatérale et globale.....	79
5.3	EVOLUTION ET PRONOSTIC ULTERIEUR : SIMILARITE OU DIFFERENCE ? 80	
5.3.1	<i>SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE</i>	80
5.3.1.1	Survie globale.....	80
5.3.1.2	Survie sans récurrence.....	83
5.3.2	<i>INTERET DES TRAITEMENT SYSTEMIQUES ADJUVANTS</i>	84
5.3.2.1	Place de la chimiothérapie.....	84
5.3.2.2	Place de l'hormonothérapie.....	86
5.3.3	<i>EVOLUTION ET TROPISME METASTATIQUE</i>	88
6	CONCLUSION	91
7	REFERENCES	93
8	ANNEXE 1: CLASSIFICATION TNM	109

1 INTRODUCTION

Le cancer du sein est de loin le plus fréquent des cancers chez la femme en France. En 2002, le nombre estimé de nouveaux cas était d'environ 42 000, et 11 000 décès ont été enregistrés, ce qui représente 19% des décès par cancer chez les femmes. Le risque de cancer du sein cumulé sur la vie entière est d'environ 12%, d'où l'affirmation qu'environ 1 femme sur 8 aura un cancer du sein au cours de son existence¹.

La mortalité par cancer du sein a régulièrement augmenté entre 1968 et 1993, et a diminué entre 1993 et 2003 d'environ 1% par an. L'incidence augmente mais il est difficile de faire la part entre l'augmentation due à l'intensification du dépistage mammographique et l'augmentation réelle du risque¹.

Le carcinome mammaire infiltrant correspond à une prolifération épithéliale maligne dont l'infiltration s'étend au-delà de la membrane basale, à l'opposé du carcinome mammaire in situ dont la prolifération épithéliale ne la franchit pas. Il existe différents types de carcinomes mammaires infiltrants. Le carcinome canalaire infiltrant, qui se développe au niveau des canalicules de l'unité terminale ducto-lobulaire, est de loin le plus fréquent. Le carcinome lobulaire infiltrant, quant à lui, se développe au dépend des lobules de l'unité terminale ducto-lobulaire.

La prise en charge des cancers du sein infiltrants comporte un traitement chirurgical avec au niveau du sein un traitement conservateur ou radical associé au niveau axillaire à un curage ou une recherche de ganglion sentinelle. En cas de traitement chirurgical conservateur, une radiothérapie post-opératoire de la glande mammaire, généralement de 50 Grays, avec un surdosage sur le lit tumoral, est systématiquement réalisée. La prise en charge des cancers du sein infiltrants peut être complétée par un traitement systémique tel qu'une chimiothérapie en cas de risque métastatique, de l'Herceptine en cas de surexpression d'Her2 ou une

hormonothérapie en cas de positivité des récepteurs hormonaux. La validité du traitement conservateur a été établie en matière de carcinome canalaire infiltrant par de nombreux essais prospectifs randomisés qui ont montré un taux de survie équivalent à la mastectomie pour les cancers du sein débutants^{2,3}.

Du fait de ses caractéristiques cliniques et histologiques, faisant apparaître une plus grande fréquence de lésions diffuses et multicentriques, le traitement conservateur du carcinome lobulaire infiltrant a été remis en question pour son risque élevé de récidives locales⁴. Du fait également de ces mêmes caractéristiques cliniques et histologiques, faisant également apparaître une taille tumorale plus importante et des marges saines souvent difficile à obtenir⁵, les patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant seraient plus souvent candidates à une chirurgie radicale, qu'elle soit réalisée d'emblée ou après échec du traitement chirurgical conservateur⁶. Les études comparant le risque de récurrence locale entre CCI et CLI confondent généralement à ce jour traitement conservateur et traitement radical. Ces études rétrospectives portent le plus souvent sur un nombre de cas de traitement conservateur restreint⁷⁻⁹ en raison de la plus grande fréquence du traitement radical en cas de CLI en comparaison avec les CCI. Notre étude a la particularité de porter sur un grand nombre de patients consécutifs traités par chirurgie conservatrice pour un CLI.

Notre objectif principal était d'évaluer l'impact pronostique du carcinome lobulaire infiltrant en terme de récurrence locale et de survie, comparé au carcinome canalaire infiltrant, en insistant sur les indications et les résultats du traitement conservateur dans la prise en charge de ces patientes afin de conclure sur la faisabilité et la pertinence du traitement conservateur en cas d'histologie lobulaire infiltrante.

Nos objectifs secondaires étaient de faire le point sur les caractéristiques du carcinome lobulaire infiltrant et sur les particularités propres à cette histologie et d'évaluer l'intérêt des

traitements adjuvants ou néoadjuvants dans la prise en charge du CLI après traitement conservateur.

2 GENERALITES

2.1 GENERALITES CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT ET CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT

2.1.1 EPIDEMIOLOGIE CCI ET CLI

Le carcinome lobulaire infiltrant représente aujourd'hui 8 à 14% des cancers du sein¹⁰ alors que le carcinome canalaire infiltrant en représente 8 fois plus¹¹, estimé à 91% dans la série de Newcomer et al.¹². L'incidence du CLI augmente régulièrement depuis trente ans, particulièrement chez la patiente ménopausée tandis que celle du carcinome canalaire infiltrant reste stable depuis une vingtaine d'année¹¹. Selon Li et al.¹³, le taux des cancers du sein présentant une composante lobulaire est passé de 9,5% en 1987 à 15,6% en 1999. Même si l'augmentation d'incidence concerne toutes les tranches d'âge, elle est plus prononcée pour les femmes ménopausées^{11,13,14} et notamment pour la tranche d'âge allant de 50 à 59 ans. Durant cette même période, le recours au traitement hormonal substitutif a augmenté pour les femmes au-delà de 50 ans. Il existe une association entre le traitement hormonal substitutif de la ménopause avec combinaison d'œstrogène et progestérone et l'augmentation de l'incidence des cancers du sein de type lobulaire^{11,15}. Il a été également évoqué une association entre la prise de contraception orale et le risque de cancer du sein. Si Nyante et al.¹⁶ ne retrouve pas de différence en fonction du type histologique, Newcomer et al.¹² retrouve une augmentation du risque de cancer du sein de type lobulaire en cas d'utilisation courante de contraceptifs oraux (OR= 2,6 95% CI=1-7,1) alors que la même association n'est pas évidente avec les cancers du sein de type canalaire (OR= 1,2 95% CI= 0,8-1,9) et ceci avec une population de 493 carcinomes lobulaires et 5510 carcinomes canaux. Dans leur étude, s'appuyant sur les

constatations citées ci-dessus et sur le fait que des facteurs de risque tels que l'âge précoce de la puberté, l'âge tardif de la ménopause, ou encore l'activité ovarienne prolongée sont plus étroitement liés avec l'histologie canalaire, Li et al.¹⁷ suggèrent que les facteurs influençant les hormones (oestrogènes et progestérone) endogènes et une activité ovarienne prolongée seraient plus étroitement associés avec un risque de carcinome de type canalaire alors que les hormones féminines exogènes seraient plutôt associées à un risque de carcinome de type lobulaire.

Le Carcinome lobulaire infiltrant est enfin plus rare dans les populations noires¹⁸ (3,7% versus 5,8% pour les autres types de cancer du sein). Il est également exceptionnel chez l'homme car le tissu glandulaire mammaire de ces derniers est dépourvu de lobule susceptible de se développer sous l'action des oestrogènes¹⁹.

2.1.2 PRESENTATION CLINIQUE CCI ET CLI

Dans leur série portant sur 4140 CLI et 45169 CCI, Arpino et al.⁵ concluent à un âge au moment du diagnostic plus avancé en cas de CLI (64,6 ans en moyenne) qu'en cas de CCI (60,6 ans en moyenne). Dans la littérature, certaines études viennent appuyer cette hypothèse^{20,21}, tandis que d'autres retrouvent des populations comparables en terme d'âge au moment du diagnostic^{6,22}. Une telle hypothèse pourrait être expliquée par un taux de prolifération moindre ou encore par une difficulté plus importante de détection tumorale à la palpation en cas d'histologie lobulaire⁵. En effet, l'absence de réaction desmoplastique en cas d'histologie lobulaire ne permet pas dans la majorité des cas la formation de nodules bien individualisés à l'examen clinique^{5,20,21}. Ceci peut également expliquer la constatation fréquente de taille tumorale plus importante en cas d'histologie lobulaire en comparaison avec les tumeurs canalaire par retard de diagnostic^{5,23}.

En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, un certain nombre d'étude^{21,23,24} conclue à un envahissement ganglionnaire moins fréquent en cas de CLI qu'en cas de CCI et ceci malgré une taille tumorale au moment du diagnostic souvent plus importante. Dans leur série portant sur 4140 CLI, Arpino et al.⁵ ne retrouvent pas de différence significative entre le CLI et le CCI en ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire (42,7% versus 42% de N+ pour le carcinome lobulaire infiltrant et le carcinome canalaire infiltrant respectivement) comme c'est également le cas dans la série de Paumier et al.⁶ portant sur 217 CLI et 2155 CCI, où il y a néanmoins significativement moins d'envahissement ganglionnaire massif ($p_{N+} \geq 3$) en cas de CLI.

A contrario, dans leur série portant sur 132 CLI et 912 CCI de stade II et III bénéficiant de chimiothérapie néoadjuvante, Cristofanilli et al.²⁵ retrouvent un taux plus important d'envahissement ganglionnaire massif en cas de CLI (41% versus 36% en cas de CLI et CCI respectivement, $p=0,001$).

Il est fréquemment associé au carcinome lobulaire infiltrant un caractère volontiers multifocal, multicentrique ou encore bilatéral en comparaison avec le carcinome canalaire infiltrant. En ce qui concerne la multicentricité, les taux constatés varient selon les auteurs de 4,5% des carcinomes lobulaires infiltrants à 10 %^{20,26-28}. La différence entre le CLI et le CCI dans ces différentes études n'est cependant pas toujours significative. Il en est de même pour le caractère bilatéral des tumeurs²⁰, même si dans leur série, Arpino et al.⁵ retrouvent un taux de carcinomes bilatéraux allant du simple au double pour les CCI et les CLI (respectivement 11,2% versus 20,9%, $p < 0,0001$).

Enfin, les carcinomes lobulaires et canalaire infiltrants diffèrent par leurs sites métastatiques. Si le CCI métastase significativement plus au niveau du poumon, de la plèvre, du cerveau et au niveau ganglionnaire⁵, le CLI quant à lui métastaserait trois fois plus au niveau péritonéal, gastro-intestinal et ovarien⁵. Ferlicot et al.²⁹ retrouvent par ailleurs 50% (48/96) de métastases

osseuses en cas de CLI contre 38,5% (1058/2749) en cas de CCI (p= 0,02). Selon Harris et al.³⁰ une méningite carcinomateuse est également plus fréquente en cas de CLI. Les métastases cutanées seraient plus fréquentes en cas de CLI qu'en cas de CCI alors que les métastases hépatiques seraient, quant à elles, aussi fréquentes dans les deux cas²⁹. Dans l'étude de Ferlicot et al.²⁹ qui porte sur l'évolution métastatique de 96 carcinomes lobulaires infiltrants et de 2749 carcinome canaux infiltrants, il est montré que la dissémination tumorale synchrone à plusieurs sites est significativement plus fréquente en cas de carcinome lobulaire infiltrant avec 25% (24/96) de CLI présentant 2 sites métastatiques ou plus versus 15,8% (435/2749) de CCI (p=0,016).

2.1.3 IMAGERIE CCI ET CLI

Le carcinome lobulaire infiltrant présente en histologie de petites cellules en file indienne, infiltrant les tissus, avec le plus souvent préservation de l'anatomie glandulaire de base et générant une réaction tissulaire modérée³¹. Si les tumeurs lobulaires sont de ce fait difficilement palpables cliniquement, elles sont également difficilement repérables en imagerie et surtout en mammographie^{31,32}. Les CLI purs se traduisent moins fréquemment en mammographie par une opacité ronde que les autres cancers du sein^{31,32}. Dans son étude portant sur la traduction mammographique de 455 CLI, Le Gal et al.³² retrouvent 1% d'opacités rondes en cas de CLI contre 11% en cas de carcinome mammaire d'histologie autre que lobulaire. La traduction mammographique des carcinomes lobulaires infiltrants est en revanche plus fréquemment représentée par une opacité spiculée (28% versus 23%) ou par une distorsion architecturale (18% versus 6%) que celle des autres carcinomes mammaires.³² Ces données sont similaires dans l'étude de Krecke et al.³³ avec 26% de masses spiculées (39/150), 25% de distorsions architecturales (38/150), 3% d'opacités rondes (4/150) et 1% seulement de microcalcifications suspectes (2/150) sur les 150 carcinomes lobulaires étudiés.

La faible densité stromale du tissu mammaire en mammographie ainsi que la rareté des microcalcifications en cas de CLI sont à l'origine de la difficulté de dépistage des tumeurs lobulaires infiltrantes en mammographie et de ce fait du taux non négligeable de faux négatif⁹. Dans la série de Le gal et al.³², 10% des tumeurs lobulaires infiltrantes (46/455) ne présentent aucune traduction mammographique tandis que dans celle de Hilleren et al.³¹ ce taux est de 16% (22/137). L'histologie lobulaire infiltrante, par son absence de réaction stromale telle qu'il en existe dans l'histologie canalaire, rend difficile l'estimation de l'étendue des tumeurs. Il en est de même en mammographie⁹. Dans la série de White et al.⁹, il est retrouvé 52,6% de résidu tumoral sur les reprises de berges effectuées en cas de CLI. Ces résidus tumoraux sont présents dans 18% (2/11) des tumeurs révélées par une opacité spiculée et 100% de celles révélées par une distorsion architecturale, une opacité mal définie ou sans traduction mammographique.

L'échographie peut être intéressante dans le dépistage des tumeurs de type lobulaire. Les tumeurs présentent des caractéristiques semblables à celles des carcinomes canauxaires infiltrants, avec des nodules aux contours irréguliers, hypoéchogènes avec cône d'absorption postérieur³¹. Ohta et al.³⁴ retrouvent une sensibilité de détection pour le CLI par échographie de 91,7%, sensibilité de détection qui n'est pas différente de manière significative entre le CLI et les autres carcinomes mammaires.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique très sensible dans la détection du cancer du sein, proposée chez les patientes à risques et à seins denses en mammographie, en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie, ou dans le bilan d'extension d'un cancer du sein à la recherche d'une multifocalité, d'une multicentricité ou d'une bilatéralité. Cette technique est aussi proposée pour mesurer une tumeur mal délimitée en mammographie.

On peut donc penser que l'imagerie par résonance magnétique a tout à fait sa place dans le bilan pré thérapeutique du CLI en raison de l'absence de précision de l'examen clinique et des

faiblesses de la mammographie dans ce type de carcinome mammaire. L'aspect de ces tumeurs à l'IRM semble variable³⁵⁻³⁷. L'intérêt particulier de l'IRM en pré thérapeutique d'un carcinome lobulaire infiltrant est surtout d'améliorer l'estimation de la taille tumorale et la détection d'une éventuelle multifocalité, multicentricité ou bilatéralité. Dans leur étude, Fabre Demard et al.³⁵ ont évalué l'impact de l'imagerie par résonance magnétique à 33% (11/35) de leurs patientes. Cet impact a été positif dans 8 cas sur les 11 précités en permettant la modification du geste thérapeutique initialement prévu, ce qui confère à l'IRM dans cette étude une valeur prédictive pour la malignité devant la découverte d'un rehaussement complémentaire de 72,8%. Dans les 8 cas où les patientes présentaient une suspicion de multifocalité, de multicentricité ou de bilatéralité, la biopsie préopératoire complémentaire ou le repérage de la lésion en vue de la biopsie chirurgicale a pu être réalisé sous échographie, qui retrouvait à posteriori une lésion en correspondance du rehaussement, dans cinq cas, et sous imagerie par résonance magnétique dans trois cas. L'impact a malgré tout été négatif dans trois cas, induisant des biopsies pour lésion bénigne réalisée par voie percutanée dans deux cas et par voie chirurgicale dans le troisième cas. Cela montre la nécessité de réaliser un prélèvement histologique sur les lésions constatées uniquement en imagerie par résonance magnétique car cette dernière manque de spécificité. En effet, de nombreuses mastopathies bénignes induisent une importante angiogenèse pouvant être responsable d'un rehaussement en IRM, ce qui engendre des faux positifs.

En conclusion, la mammographie présente une sensibilité de détection en cas de CLI bien moindre qu'en cas de CCI, et est moins sensible en cas de CLI que l'échographie et l'IRM³⁸. Il est important de souligner que peu d'étude ont confronté les résultats de l'IRM à l'histologie complète du sein atteint, que les définitions de la multifocalité et multicentricité varient selon les études, et qu'il est difficile d'extraire des données chiffrées en terme de gain ou d'effet délétère des résultats de l'IRM (7% en moyenne de mastectomie inutiles)³⁹.

2.1.4 ANATOMOPATHOLOGIE CCI ET CLI

La classification OMS des carcinomes infiltrants datant de 1981 (tableau 2) définissait, sur un plan purement morphologique, 14 entités différentes. Si cette classification paraît très simple, elle ne tenait pas compte de tous les problèmes rencontrés par les pathologistes en pratique quotidienne. Elle avait le mérite cependant de classer, selon leurs aspects morphologiques, différents types de carcinomes infiltrants à pronostic inégal. Dans la nouvelle classification de l'OMS des carcinomes infiltrants du sein datant de 2002-2003 (tableau 1), 21 entités sont définies au total. Cette nouvelle classification tient compte des données morphologiques et immunohistochimiques et a le mérite d'être très exhaustive. Certains nouveaux types histologiques sont cependant excessivement rares, ne dépassant pas une dizaine de cas décrits dans la littérature.

CLASSIFICATION OMS 1981 CARCINOMES INFILTRANTS	CLASSIFICATION OMS 2002-2003 CARCINOMES INFILTRANTS
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome canalaire infiltrant • Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante. • Carcinome lobulaire infiltrant • Carcinome mucineux • Carcinome médullaire • Carcinome papillaire • Carcinome tubuleux • Carcinome adénoïde kystique • Carcinome sécrétant (juvénile) • Carcinome apocrine • Carcinome métaplasique • Autres (carcinomes à cellules riches En lipides, carcinome à petites cellules, Carcinomes à cellules en bague à chaton) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome infiltrant de type non spécifique (canales TNS) • Carcinome lobulaire infiltrant • Carcinome tubuleux • Carcinome médullaire • Carcinome produisant de la mucine • Carcinome cribriforme infiltrant • Carcinomes endocrines du sein • Carcinome métaplasique • Carcinome apocrine • Carcinome à cellules riches en lipides • Carcinome sécrétant (juvénile) • Carcinome adénoïde kystique • Carcinome à cellules acineuses • Carcinome à cellules claires (riche en glycogène) • Carcinome mammaire avec cellules géantes ostéoclastiques • Carcinome mammaire avec faits choriocarcinomateux • Carcinome oncocytique • Tumeur mélanocytaires • Carcinome sébacé • Carcinome micropapillaire infiltrant

	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome mucoépidermoïde
--	---

Tableau 1 : classifications OMS carcinomes infiltrants 1981 et 2002-2003

2.1.4.1 Carcinome canalaire infiltrant

Macroscopiquement, un carcinome canalaire infiltrant (carcinome infiltrant non spécifique ou CCI TNS) apparaît le plus souvent sous la forme d'une tumeur à contours étoilé, beige et dure à la coupe, plus rarement à contours net et de consistance molle.

Le diagnostic histopathologique de carcinome canalaire infiltrant est un diagnostic d'exclusion. Les aspects histologiques sont variés, nombreux et conditionnent le pronostic. Il s'agit d'un groupe de tumeurs morphologiquement hétérogènes. Architecturalement, les cellules tumorales peuvent être arrangées en cordons, en groupes, en tubes ou en travées, alors que certaines tumeurs sont caractérisées par une tendance infiltrative solide avec peu de stroma associé⁴⁰. Dans un certain nombre de cas, la différenciation glandulaire peut donner l'apparence d'une structure tubulaire avec une lumière centrale dans les groupes de cellules tumorales. Occasionnellement, des zones avec des cellules tumorales rangées en file indienne ou en cible peuvent être présentes mais ces cellules tumorales ne présentent pas les caractéristiques cytomorphologiques des carcinomes lobulaires infiltrants.

Les cellules tumorales présentent également une apparence variable. Le cytoplasme est souvent abondant et éosinophile. Le noyau peut être régulier, uniforme ou hautement pléomorphe avec un nucléole proéminent et souvent multiple. L'activité mitotique peut être virtuellement absente ou extensive. Dans plus de 80% des cas, des foyers de carcinome in situ peuvent être associés. Le carcinome canalaire in situ associé est souvent de haut grade de type comédo.

La composante stromale est extrêmement variable. Il peut y avoir une grande prolifération cellulaire fibroblastique, un manque d'élément de connection tissulaire ou une hyalinisation marquée. Des foyers de nécrose peuvent être présents. Dans une minorité de cas, un infiltrat lymphoplasmocytaire distinct peut être identifié.

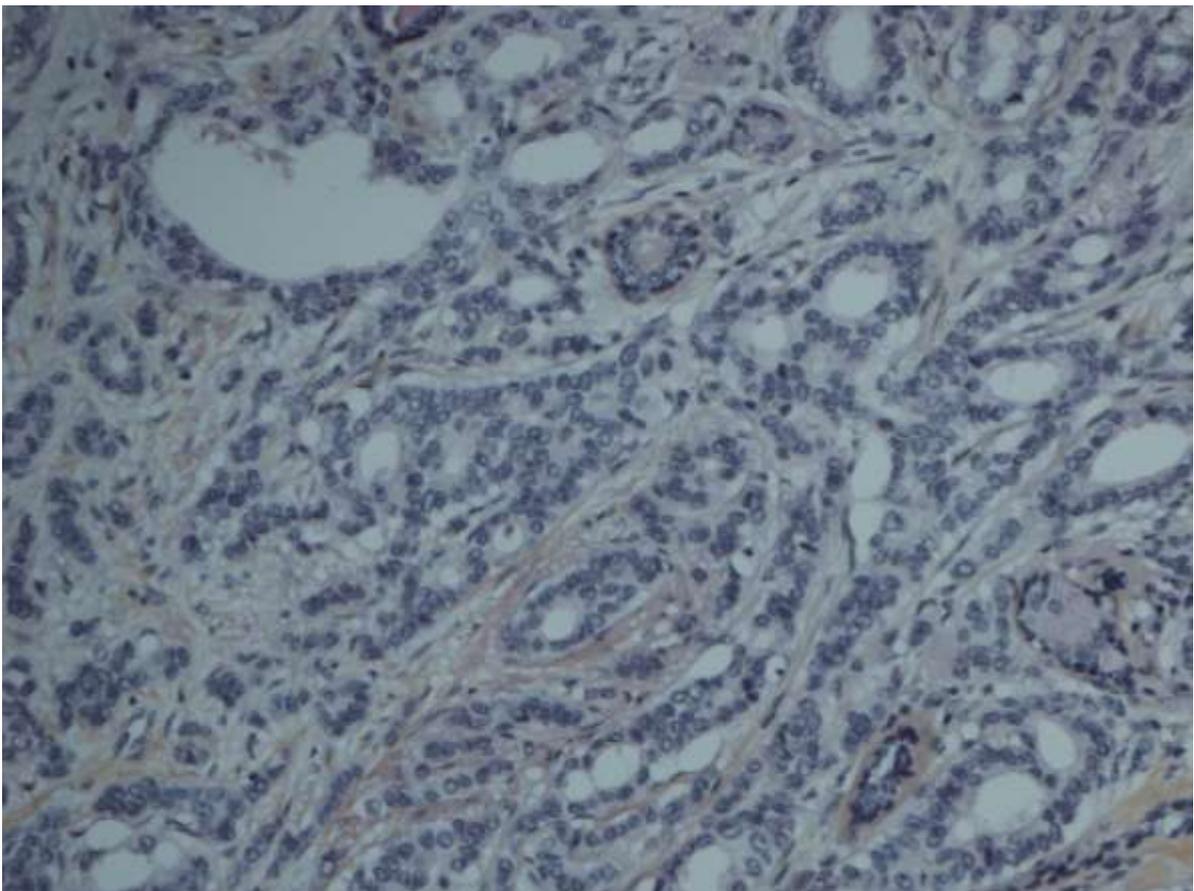


Figure 1 : carcinome canalaire infiltrant (X 20)

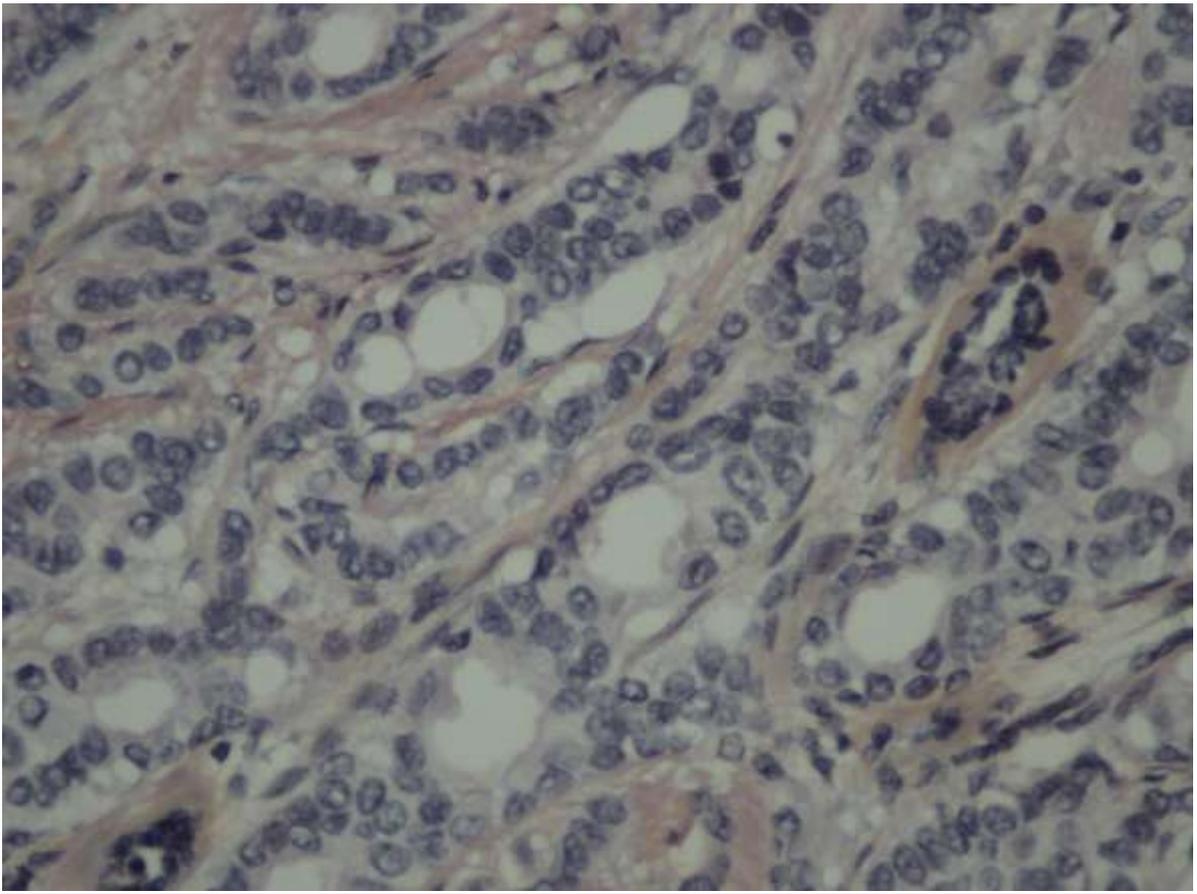


Figure 2 : carcinome canalaire infiltrant (X40)

2.1.4.2 Carcinome lobulaire infiltrant

En ce qui concerne le carcinome lobulaire infiltrant, l'aspect macroscopique est en général celui d'une tumeur irrégulière et mal définie.

Microscopiquement, le CLI typique se caractérise par l'association de deux critères cytologique et architectural. Les cellules sont non cohésives, de petite taille et peu atypiques. Leur noyau est rond à chromatine fine et leur cytoplasme abondant contenant dans 64% des cas des inclusions de mucus intracytoplasmique. Ces cellules sont isolées ou en travées d'une seule épaisseur de cellules (cellules en « file indienne »), respectant les structures préexistantes, entourant les galactophores ou infiltrant les mailles du tissu adipeux sans stroma réaction fibreuse, ce qui explique en partie les difficultés de sa détection⁴¹⁻⁴³.

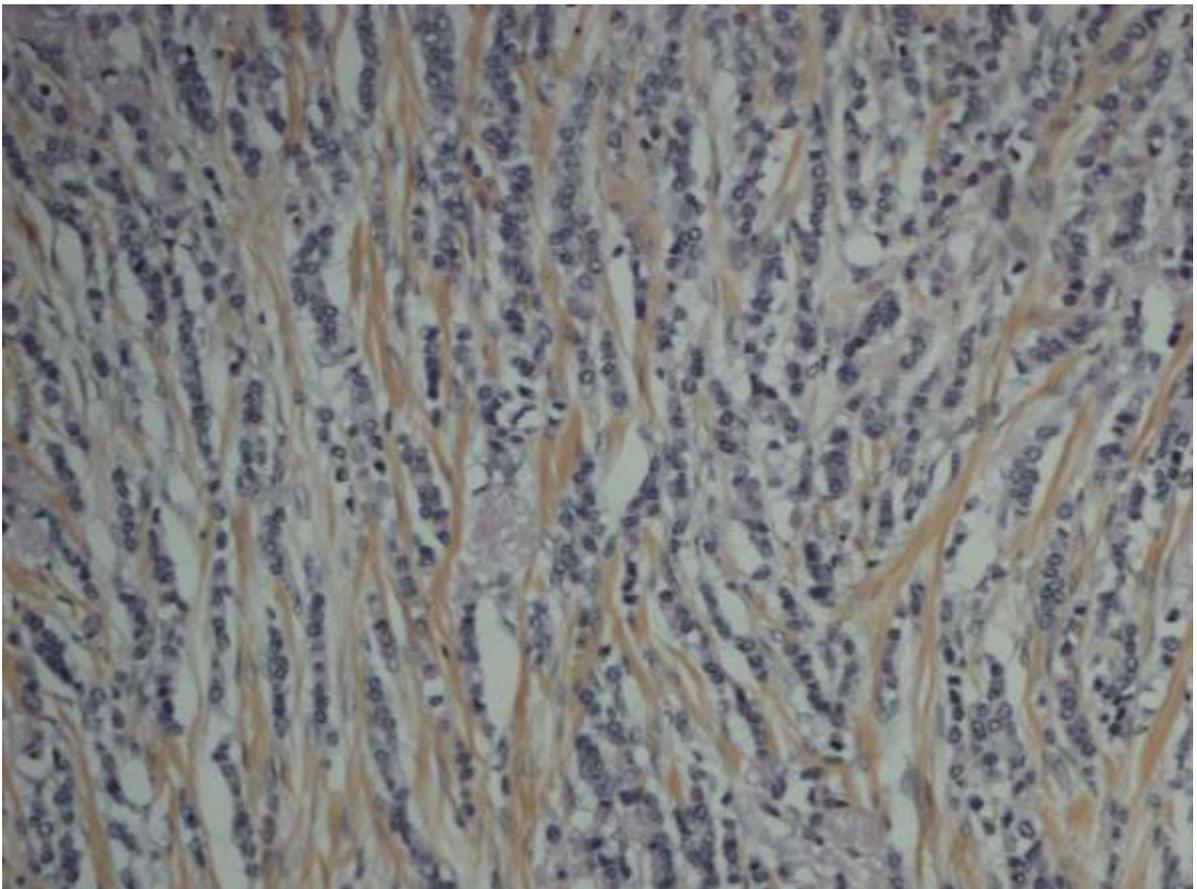


Figure 3 : carcinome lobulaire infiltrant (X20)

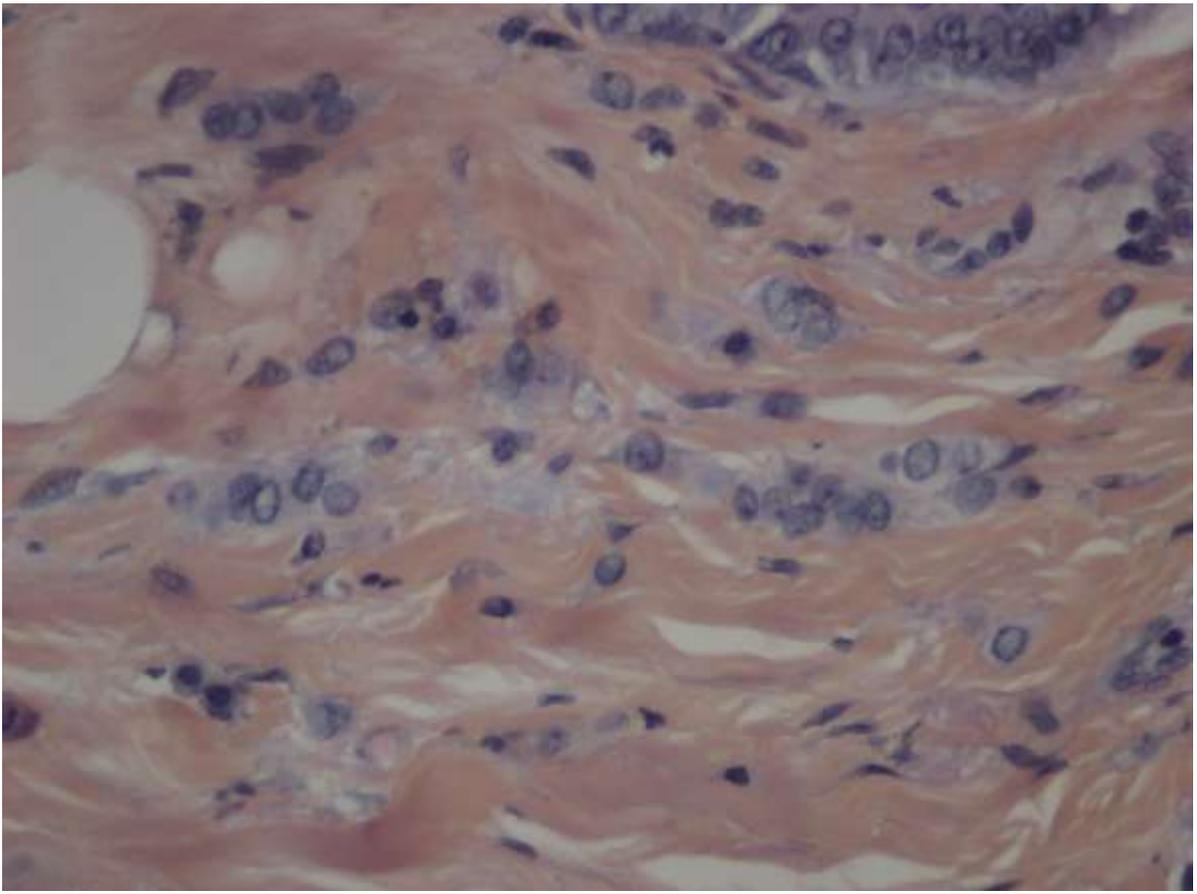


Figure 4 : carcinome lobulaire infiltrant (X40)

Il existe des variants architecturaux⁴² des carcinomes lobulaires infiltrants. Ils gardent en commun le caractère non cohésif des cellules tumorales comme caractéristique majeure. Le diagnostic de variant n'est posé que si plus de 90% de la surface de la tumeur présente cet aspect. Il existe tout d'abord les variants architecturaux des CLI avec la forme alvéolaire (tumeur constituée de cellules d'aspect identique, disposées en nids ou amas de 20 cellules ou plus, séparées par peu de stroma), la forme solide (cellules tumorales tassées les unes contre les autres, disposées en vaste plage ou en grandes travées, séparées par des cloisons vasculaires fines), et la forme tubulo-lobulaire (association de petites structures tubuleuses et de cellules identiques à celles du carcinome lobulaire classique). Il existe ensuite les variants cytologiques des CLI avec la forme à cellules vacuolaires (90% des cellules tumorales ont une vacuole intracytoplasmique contenant des sialomucines colorées par le bleu Alcian) et les formes pléiomorphes ou histiocytoïdes (forme caractérisée par des noyaux atypiques de taille très irrégulière avec un grade histopronostique en général élevé et un index mitotique fort). Il existe également des formes mixtes canalo-lobulaires avec association de deux composantes tumorales distinctes, l'une canalaire et l'autre lobulaire.

La positivité des récepteurs hormonaux est plus fréquemment rencontrée en cas de CLI qu'en cas de CCI. Dans son étude comparant 74 carcinomes lobulaires purs, 42 carcinomes mixtes et 661 carcinomes canaux infiltrants, Yeatman et al.²³ retrouve une positivité significativement plus importante pour les récepteurs aux estrogènes en cas de CLI (88%

versus 72% pour les CCI, $p= 0,015$). La différence n'est en revanche pas significative en ce qui concerne les récepteurs à la progestérone.

Dans l'étude d'Arpino et al.⁵ comparant 4140 carcinomes lobulaires infiltrants et 45169 carcinomes canaux infiltrants, il existe une positivité des récepteurs hormonaux, que ce soit aux estrogènes ou à la progestérone, significativement plus importante en cas de CLI qu'en cas de CCI (92,7% versus 81,2% de positivité pour les estrogènes ($p < 0,0001$) et 67,4% versus 60,2% de positivité pour la progestérone ($p < 0,0001$)). Cette tendance est confirmée dans la série de Paumier et al.⁶ avec 93,1% de positivité aux estrogènes en cas de CLI versus 75,2% en cas de CCI ($p = 0,0001$) et 71% de positivité à la progestérone en cas de CLI versus 60,5% en cas de CCI ($p = 0,025$).

En ce qui concerne le grade histopronostique, les tumeurs lobulaires infiltrantes semblent être plus souvent un bas grade histopronostique avec une différence significative entre le CLI et le CCI en ce qui concerne les grades SBR I et II versus III ($p = 0,001$). Dans leur série portant sur 106 CLI et 212 CCI, Sinha et al.⁴⁴ ne retrouvent que 6% de grade SBR III en cas de CLI contre 27% en cas de CCI.

Les carcinomes lobulaires infiltrants surexpriment par ailleurs moins souvent le Her-2 que les carcinomes canaux infiltrants.

La présentation histologique du carcinome lobulaire infiltrant complique le diagnostic préopératoire en diminuant les performances de la cytoponction^{6,36,45}. La cytoponction est une procédure simple, rapide et peu douloureuse pour la patiente. Néanmoins, en cas de CLI, les cellules tumorales, souvent peu nombreuses dans l'échantillon prélevé, peuvent être confondues avec des cellules stromales en raison de leur noyau rond ou ovoïde avec un faible polymorphisme sans mitose.⁴⁵ La difficulté diagnostique vient aussi de la disposition des cellules tumorales en cas de CLI. Celles-ci sont en effet rangées en « file indienne » au sein de larges espaces de tissu conjonctif acellulaire⁴⁵. On comprend ainsi aisément qu'une biopsie

puisse ne pas contenir, ou en très faible quantité, de cellule suspecte. L'absence fréquente de tumeur bien palpable cliniquement ou bien visible en imagerie peut aussi expliquer le taux de faux négatif en cas de biopsie ou cytoponction préopératoire d'un carcinome lobulaire infiltrant.

2.1.5 GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Le CLI et le CCI diffèrent notamment en ce qui concerne la présentation clinique, l'imagerie, les caractéristiques anatomopathologiques et l'évolution métastatique⁴⁶. L'étude de la biologie moléculaire a permis de mettre en évidence des différences concernant l'expression de certains gènes intervenant dans la cohésion ou l'invasion cellulaire⁴⁷.

L'E-cadherine est un composant cellulaire jouant un rôle clé dans le développement, la morphologie, la polarité, la migration et l'intégrité des tissus⁴⁸. Il s'agit d'une glycoprotéine dont le domaine extracellulaire se lie avec celui de la glycoprotéine présente sur la cellule adjacente, assurant ainsi la cohésion entre les cellules épithéliales mammaires^{48,49}. Son absence est supposée faciliter le détachement des cellules tumorales de la tumeur principale⁵⁰. Elle joue donc un rôle suppresseur en ce qui concerne l'invasion cellulaire⁵¹. L'absence d'expression de cette molécule est associée avec invasion, dédifférenciation, haut grade histologique, atteinte ganglionnaire, métastase et moins bon pronostic en cas de cancer du sein^{50,52}.

L'absence d'E-cadherine est caractéristique du carcinome lobulaire infiltrant contribuant directement aux apparences histologiques des tumeurs lobulaires marquées par le manque d'architecture cohésive avec des files de petites cellules infiltrant le stroma de façon diffuse^{46,47}. Cette absence totale d'expression d'E-cadherine est plus variable en cas de carcinome canalaire infiltrant. Il s'agit alors plutôt d'une diminution d'expression de cette glycoprotéine

⁵³.Le gène codant pour cette protéine (CDH1) se situe sur le chromosome 16q22.1^{51,53}. L'absence d'E-cadhérine en cas de CLI serait imputable soit à une perte de polymorphisme du bras long du chromosome 16 soit à une mutation du gène codant pour la E-cadhérine intéressant le plus souvent la partie du gène codant pour le domaine extra-membranaire de la protéine . Il semblerait que les mutations responsables de l'inactivation totale de l'E-cadherine en cas de carcinome lobulaire infiltrant n'aient pas été retrouvées en cas de carcinome canalaire infiltrant^{48,51}. La perte d'expression normale d'E-cadherine dans les rares cas de CCI avec absence d'expression d'E-cadherine serait due en réalité à des mécanismes épigénétiques et non à de véritables mutations (hyperméthylation, réarrangements chromatiques notamment)^{50,51}.

Il a été mis en évidence des métastases de carcinome mammaires exprimant E-cadherine alors que la tumeur primitive en était dépourvue⁵⁴. Par ailleurs, Gupta et al⁵⁰ ont montré une forte expression tumorale d'E-cadherine chez les patients présentant des embolies lymphatiques alors qu'il n'en était rien chez les patients qui en étaient dépourvus. Cela tend à prouver que l'altération de l'expression tumorale de l'E-cadherine dans le cancer du sein peut jouer un rôle dans l'invasion tumorale par plus d'un mécanisme. La réduction ou l'absence d'expression d'E-cadherine (carcinome lobulaire infiltrant surtout et carcinome canalaire infiltrant E-cadherine négatif) permettrait, par une moins bonne cohésion cellulaire, aux cellules tumorales de se détacher et de migrer dans le stroma et en intra vasculaire. A l'inverse, la persistance d'E-cadherine sur les cellules tumorales ayant migré dans la circulation vasculaire (carcinome canalaire infiltrant) favoriserait la formation d'embolies vasculaires tumoraux⁵⁰.

Deux autres gènes impliqués dans la mobilité cellulaire (ANXA1 et ENPP2) sont différemment exprimés entre le CCI et le CLI et peuvent, de ce fait, engendrer une capacité de migration différente des cellules tumorales selon le type histologique⁴⁶.

Selon Zaho et al⁴⁶, l'expression différente de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des acides gras pourrait être responsable d'une différence en ce qui concerne la prolifération cellulaire tumorale dans les CLI et les CCI.

Des taux élevés d'IGF1 semblent être prédictif de l'histologie lobulaire alors que le gène BIRC5 (intervenant contre l'apoptose) est moins présent dans les tumeurs lobulaires que canalaire. Cela semble montrer une différence entre les tumeurs lobulaires et canalaire en ce qui concerne la promotion de la croissance tumorale et l'échappement à l'apoptose⁴⁷.

Malgré la présence de nombreux gènes dont l'expression leur est commune, les tumeurs lobulaires et canalaire présentent certaines différences dans l'expression de gènes impliqués dans l'invasion ou la croissance cellulaire.

2.2 LE TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR

2.2.1 CONCEPT DU TRAITEMENT CHIRURGICAL CONSERVATEUR

L'idée de préserver un sein atteint d'un cancer est née en Europe et les pionniers de ces traitements, dans les années 1950 à 1970, sont français et finlandais⁵⁵. Deux essais prospectifs randomisés, NSABP B-06 et essai de Milan, publiés 10 ans plus tard, ont montré l'équivalence en terme de survie globale entre traitement conservateur et radical^{56,57}. Actualisé avec un recul de 20 ans, l'essai de l'équipe de milan a montré un taux de récurrence locale de 2,3% (8/349) dans le bras traitement radical contre 8,8% (30/352) dans le bras traitement conservateur ($p < 0,001$)⁵⁸. En revanche, dans ce même essai portant sur des tumeurs de 2cm ou moins, où chaque patient appartenant au groupe traitement conservateur bénéficiait d'une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie mammaire homolatérale plus ou moins associée à une chimiothérapie en cas d'envahissement ganglionnaire (à partir de 1976), il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en ce qui

concerne le taux de cancers controlatéraux, de métastases ou de deuxième cancer primitif. Après une médiane de suivie de 20 ans, le taux de décès global était de 41,7% dans le groupe traitement conservateur contre 41,2% dans le groupe traitement radical ($p=1$), alors que le taux de décès spécifique était de 26,1% et 24,3% respectivement ($p=0,8$). La méta-analyse de 6 essais randomisés comparant traitement conservateur et traitement radical confirme, avec un recul moyen de 14,7 ans, d'une part l'absence de différence significative sur la survie globale et, d'autre part, l'existence d'une différence significative sur le risque de récurrence locorégionale².

En pratique, le taux de chirurgie conservatrice a augmenté au cours des 10 dernières années aux Etats-Unis, passant de 30% en 1992 à 60% en 2002⁵⁹. En France, les données disponibles, issues du PMSI, sont purement comptables des séjours hospitaliers et ne comportent pas les indications médicales des traitements, ce qui rend difficile l'évaluation de l'évolution des indications de traitement conservateur dans le temps pour l'ensemble du pays⁶⁰.

2.2.2 INDICATIONS

2.2.2.1 Indications générales

Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur uni focale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse, chez une patiente sans contre indication à la radiothérapie postopératoire⁶⁰. Dans leur série randomisée portant sur 1851 patientes, Fisher et al.⁶¹ ont comparé 3 groupes de patientes atteintes d'un carcinome infiltrant : celles traitées par chirurgie conservatrice seule, celles traitées par chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie mammaire homolatérale (50 Grays) et enfin celles traitées par mastectomie radicale. Une chimiothérapie adjuvante était indiquée en cas

d'atteinte ganglionnaire. Ces derniers mettaient en évidence un effet favorable de la radiothérapie post-opératoire en terme de récurrence locale. En effet, l'incidence cumulée de récurrence locale 20 ans après une chirurgie était de 14,3% dans le groupe chirurgie et radiothérapie contre 39,2% dans le groupe chirurgie seule ($p < 0,001$). Le bénéfice de la radiothérapie était indépendant du statut ganglionnaire. Par ailleurs, dans le groupe chirurgie seule, 73,2% des récurrences sont survenues dans les 5 ans après la chirurgie, 18,2% entre 5 et 10 ans après la chirurgie et 8,6% 10 ans ou plus après la chirurgie. Dans le groupe chirurgie et radiothérapie post-opératoire, seules 39,7% des récurrences sont survenues dans les 5 premières années qui suivent la chirurgie, 29,5% entre 5 et 10 ans après la chirurgie et 30,8% au-delà de la première décennie post-chirurgicale. Il est en revanche à noter dans cette même étude l'absence de différence significative entre les trois groupes en ce qui concerne la survie, qu'elle soit globale ou sans maladie. Par ailleurs, dans leur étude randomisée portant sur 1024 patientes (521 dans le groupe chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie sur le sein homolatéral de 50 grays et à un boost de 10 grays sur le lit tumoral contre 503 dans le groupe témoin chirurgie conservatrice et radiothérapie mammaire homolatérale de 50 grays sans le boost), Romestaing et al.⁶² concluent à une diminution significative de la récurrence locale précoce, sans aggravation franche du résultat cosmétique, grâce à un surdosage de 10 grays sur le lit tumoral. La radiothérapie post-opératoire et le boost sur le lit tumoral présentent donc un intérêt certain en terme de diminution du taux de récurrence locale après chirurgie conservatrice.

2.2.2.2 Marges d'exérèse

L'objectif du geste chirurgical conservateur mammaire est d'obtenir une exérèse de la tumeur avec des marges saines. La majorité des études sur le sujet conclue que l'absence de marges saines en cas de chirurgie conservatrice est un facteur favorisant de récurrence locale à distance

de la prise en charge initiale⁶³⁻⁶⁸. Ainsi dans leur série portant sur 452 patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur avec radiothérapie mammaire post-opératoire, Leong C et al.⁶⁶ retrouvent une différence significative en terme de survie sans récurrence à 5 et 10 ans entre les patientes présentant des marges saines et celles présentant des marges atteintes (96% et 88% à 5 et 10 ans versus 92% et 75% à 5 et 10 ans respectivement ($p<0,003$)). Dans leur série portant sur 1262 patientes traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie mammaire post-opératoire avec marges négatives définies comme supérieures à 2 mm (que ce soit de l'infiltrant ou de l'in situ), Freedman G et al.⁶⁵ retrouvent significativement plus de récurrence locale à 10 ans lorsque la négativité des marges n'est pas obtenue ($p=0,04$). En cas de reprise chirurgicale des marges et si celles-ci sont au final négatives, le risque de récurrence locale à 10 ans diminue franchement pour rejoindre celui des marges négatives initiales (7%). Des marges définitives limites ou positives après traitement conservateur sont par ailleurs significativement associées à un taux de récurrence locale plus important malgré le boost d'irradiation plus important réalisé sur le lit tumoral⁶⁵. Freedman et al.⁶⁵ concluent donc que la médiane de récurrence locale est juste repoussée mais non significativement diminuée par les thérapeutiques systémiques adjuvantes en cas de marges non saines. Des marges d'exérèse positives semblent être par ailleurs un facteur prédictif de survenue d'une récurrence systémique⁶⁷.

Aucun consensus n'existe à l'heure actuelle pour la définition de marges saines. Les limites d'exérèse ont des définitions variées selon les équipes et la place qu'elles donnent au contrôle local et à la radiothérapie. La définition précise de la marge d'exérèse permettant donc de valider le geste chirurgical conservateur reste controversée : entre 1 et 10 mm⁶⁹. Pour éviter au maximum le risque de rechute locale, les marges d'exérèse doivent être suffisantes. Les SOR (standards, options et recommandations) recommandent des marges minima de 3mm pour les carcinomes canaux in situ et les cancers invasifs⁷⁰. Pour les marges superficielles

(limitées par la peau) et profondes (limitées par le fascia), une plus grande tolérance existe. Des marges non saines impliquent donc une reprise chirurgicale, conservatrice ou non en fonction de l'étendue de la tumeur initiale et de la taille du sein toujours dans le souci d'une efficacité carcinologique et d'un résultat cosmétique satisfaisant. L'information de la patiente doit l'éclairer sur cet impératif du traitement conservateur d'une exérèse en marges saines ainsi que du passage de son dossier en RCP, pour la validation des critères de conservation mammaire⁶⁰.

2.2.2.3 Localisation tumorale

La localisation tumorale (rétro-aréolaire ou des quadrants inférieurs, par exemple) peut être source de difficultés techniques pour parvenir au double objectif d'une exérèse large carcinologique et d'un résultat cosmétique satisfaisant. C'est dans ces cas que l'innovation thérapeutique des techniques d'oncoplastie constitue une option utile pour l'extension explicitée à la patiente des traitements conservateurs⁷¹. En cas de tumeurs multifocales ou de récurrence locale, l'indication de traitement conservateur n'est pas consensuelle et nécessitera une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire pré thérapeutique. Les paramètres à prendre en considération seront la nécessité d'avoir des marges saines, la qualité du résultat cosmétique et la participation de la patiente à la décision. La proposition de traitement conservateur sera toujours présentée avec son risque de récurrence locale lors de l'information de la patiente qui participera ainsi au choix de son traitement chirurgical⁶⁰.

2.2.2.4 Cas de la chimiothérapie néoadjuvante

En cas de tumeur infiltrante non inflammatoire et trop volumineuse, la patiente peut recevoir une information éclairée sur les options suivantes : soit une chirurgie radicale, soit

l'alternative scientifiquement validée d'une chimiothérapie néo adjuvante dans une perspective d'augmenter les chances de conservation mammaire, avec environ de 45% à 59% de chances de conserver le sein^{72,73}. Une fois la réduction tumorale obtenue, les indications de la chirurgie conservatrice s'appliquent de la même manière qu'en l'absence de chimiothérapie néo adjuvante. La chirurgie doit être complète avec des marges négatives, adaptée au volume mammaire de la patiente pour un résultat cosmétique acceptable, en pouvant s'aider des techniques d'oncoplastie. Si la chirurgie reste au final conservatrice, une radiothérapie post opératoire est indiquée. Cette indication doit être proposée lors de la consultation préopératoire⁶⁰. Elle résulte d'une concertation entre le chirurgien et l'oncologue médical, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il faut insister sur la nécessité d'avoir une bonne évaluation initiale de la taille et de la localisation tumorale par le chirurgien. Cette proposition doit tenir compte du choix de la patiente pour un traitement conservateur dans un contexte d'indication partagée.

2.2.2.5 Avis de la patiente : vers une décision partagée

Le traitement conservateur améliore l'image de soi par rapport à la mastectomie⁷⁴. par contre, par rapport au traitement radical, il n'apporte pas la preuve d'une amélioration de la qualité de vie, de la vie familiale ou de la sexualité⁷⁵. Près d'un tiers des patientes qui participent au choix du traitement chirurgical et qui pourraient avoir un traitement conservateur optent pour une mastectomie⁷⁶. Leurs principales motivations sont la crainte de la récurrence et des effets de la radiothérapie⁴⁹. L'amélioration de l'information des patientes et leur participation au choix du type de traitement chirurgical ont un impact très positif sur leur qualité de vie⁷⁷.

2.2.3 CRITERES DE QUALITE⁶⁰

2.2.3.1 Etape préopératoire

La mise en œuvre des moyens adaptés à l'obtention d'un diagnostic préopératoire est souhaitable car il en résulte une amélioration de la prise en charge de la patiente : diminution du risque de réintervention pour marges d'exérèse non saines ou pour exploration axillaire complémentaire. Le diagnostic préopératoire aide à l'information de la patiente et à l'organisation de sa prise en charge chirurgicale. Le diagnostic préopératoire permet notamment de poser l'indication de la technique du ganglion sentinelle en conformité avec les recommandations de bonne pratique. L'optimisation du bilan d'imagerie, conventionnelle ou par imagerie par résonance magnétique, notamment en cas de carcinome lobulaire infiltrant, vise à déterminer le nombre de lésions, leur localisation et leur taille. La concertation préopératoire entre le chirurgien et le radiologue permettra de guider le choix de l'examen d'imagerie.

Cette étape du parcours de la patiente est déterminante pour la qualité de sa prise en charge : consultation chirurgicale intégrée au dispositif d'annonce, indication opératoire posée au terme d'une concertation pluridisciplinaire (RCP, référentiel), consultation anesthésique, détermination des modalités d'hospitalisation traditionnelle ou ambulatoire, repérage d'une lésion non palpable, injection de technétium pour la détection du ganglion sentinelle, gestion du planning opératoire.

2.2.3.2 Etape opératoire : technique chirurgicale

Il s'agit d'une résection large et non fragmentée de la lésion, de la sous-peau au fascia prépectoral, par une incision directe ou non, à savoir péri-aréolaire, sous mammaire ou axillaire. La mise en place de clips non résorbables dans la zone de tumorectomie est un artifice apprécié des radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose, pour

un traitement pluridisciplinaire de qualité. Les résections cutanées sont rarement nécessaires sauf en cas de doute sur une atteinte de la peau.

La pièce opératoire sera systématiquement orientée selon une technique validée au préalable avec les médecins radiologues et anatomopathologistes. Le site opératoire sera systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques.

En cas de lésion non palpable, repérée au préalable par les radiologues, une radiographie de la pièce opératoire orientée sera systématiquement réalisée, permettant de confirmer la présence de la lésion motif de l'exérèse.

Dans certain cas, un examen anatomopathologique extemporané aura été programmé en accord avec les médecins anatomopathologistes. Rarement indiqué pour un diagnostic, généralement obtenu en préopératoire, l'examen extemporané de la lésion mammaire peut être indiqué pour évaluer les marges d'exérèse en vue de réduire le risque de reprise chirurgicale secondaire pour marges d'exérèse insuffisantes.

En cas de carcinome infiltrant, l'exploration de l'aire axillaire homolatérale est indiquée, que ce soit un curage axillaire fonctionnel complet (étage 1 et 2 de Berg) ou, lorsque tous les critères de faisabilité sont réunis, la recherche du ou des ganglions sentinelles. Cette exploration pourra, en fonction de l'incision choisie pour la tumorectomie être réalisé par la même incision ou pas.

Dans tout les cas, le compte rendu opératoire devra décrire le type d'intervention réalisée, le côté, la localisation de la tumeur dans le sein, la classification TNM et les gestes réalisés.

2.2.3.3 Etape postopératoire

La durée d'hospitalisation est variable selon le geste réalisé mais globalement plus courte que dans le cas d'un traitement chirurgical radical, pouvant même être une hospitalisation

ambulatoire sous certaines conditions. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hospitalisation de courte durée de 24 à 48 heures.

Tous les dossiers de cancérologie doivent être enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire et/ou être traités en adéquation avec le référentiel en vigueur. Une évaluation de l'adéquation des traitements proposés avec le référentiel du Réseau de soins en cancérologie, une mise à jour régulière du référentiel et une évaluation des RCP doivent garantir la pluridisciplinarité de la pratique de soins.

La consultation postopératoire doit être programmée systématiquement pour s'assurer des suites postopératoires et informer la patiente des résultats, proposer un projet thérapeutique fondé sur une concertation pluridisciplinaire (RCP) et confirmer ou non la conservation mammaire (décrets 2007-388 et 389, Journal officiel du 22 mars 2007). Cette consultation s'inscrit dans le contexte du dispositif d'annonce.

2.3 LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES POST OPERATOIRES

2.3.1 CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE⁷⁸

Si l'incidence des cancers du sein augmente régulièrement dans les pays occidentaux, leur mortalité s'est stabilisée depuis 10 ans. Cette observation trouve son explication dans un double progrès : un diagnostic fait à des stades plus précoces qu'auparavant et une amélioration des performances des thérapeutiques médicamenteuses. Ce dernier point tient à leur utilisation plus large à des stades de plus en plus précoces, mais aussi à une plus grande efficacité antitumorale.

2.3.1.1 Indications

Les objectifs thérapeutiques sont précis. Il convient de sélectionner les populations à risque de rechute, de se servir de protocoles éprouvés par des études cliniques irréprochables, de retarder la rechute et allonger la survie.

Après vérification de l'absence de métastase par un bilan d'extension simple, la décision se fera en réunion pluridisciplinaire de cancérologie sur des critères principalement biologiques : envahissement ganglionnaire, taille de la lésion, absence d'expression des récepteurs hormonaux, surexpression de l'oncogène Her-2, grade histopronostique élevé. L'âge inférieur à 35 ans est aussi considéré comme un facteur défavorable. Le risque de rechute et de décès peut être apprécié grossièrement et confronté au bénéfice attendu des différents traitements, seuls ou combinés. En situation d'emblée métastatique, les objectifs thérapeutiques sont simples car le contexte est palliatif. Il s'agit de réduire au minimum les symptômes de la maladie et de préserver la qualité de vie en essayant d'allonger dans les meilleures conditions possibles la durée de vie.

2.3.1.2 Principaux médicaments

Les principaux médicaments se répartissent de la façon suivante :

- Parmi les alkylants, le cyclophosphamide (Endoxan®)
- Parmi les antimétabolites, le 5 fluoro-uracile (5FU®), mais aussi sa prodrogue orale la capécitabine (Xeloda®), le méthotrexate (Méthotrexate®), la gemcitabine (Gemzar®)
- Parmi les intercalants et anti-topo-isomérase, les anthracyclines de première génération, telles que la doxorubicine (Adriamycine®) (A), l'épirubicine (Farmorubicine®) (E), la mitoxantrone (Novantrone®), et les antracyclines encapsulées, moins cardiotoxiques que les précédentes (Myocet® et Caelix®)

- Parmi les agents tubulo-affins, les produits déjà anciens comme la vincristine (Oncovin®), d'autre plus récents, telle la vinorelbine (Navelbine®), et, enfin, les taxanes comme le paclitaxel (Taxol®) (P) et le docétaxel (Taxotère®) (T).

2.3.1.3 Principales associations

En dehors des taxanes dont l'usage en monothérapie à visée curative peut se discuter, la pratique courante fait intervenir des combinaisons de chimiothérapies de classes différentes et d'effets secondaires non redondants. Il existe les associations anthracyclines, 5-FU, cyclophosphamide (FAC ou FEC) et les protocoles anthracyclines-taxanes qui sont plus efficaces mais aussi plus toxiques sur le plan hématologique.

2.3.1.4 Trastuzumab (Herceptin®)

La meilleure connaissance des voies de prolifération ou de blocage de l'apoptose a incité à mettre au point des médicaments venant bloquer sélectivement ces mécanismes dérégulés. Le premier exemple en pathologie mammaire est le couple récepteur Her2 et son anticorps bloquant, le trastuzumab. L'activation de cette voie dans certains cancers du sein (de 20 à 25% des cas), mise en évidence au niveau membranaire (immunohistochimie) ou au niveau nucléaire (FISH ou CISH), rend compte d'un pronostic plus sombre et d'une moins bonne sensibilité médicamenteuse. Son blocage par l'anticorps seul donne 30% de réponse et plus de 60% si on l'associe à une chimiothérapie. Comme toute thérapeutique ciblée, cet anticorps est totalement inefficace en l'absence du récepteur. Ce médicament, qui avait l'AMM en situation métastatique, l'a maintenant en situation adjuvante.

2.3.1.5 Principes de la chimiothérapie

La chimiosensibilité des cancers du sein n'est plus à démontrer, ce qui a permis d'obtenir l'AMM pour un grand nombre de molécules dans toutes les grandes classes de chimiothérapies. La chimiosensibilité varie de 20 à 50% de réponse en première intention et de 15 à 30% en deuxième ligne métastatique.

Les chimiothérapies sont actives dans tous les cas de figure mais leur bénéfice est souvent moindre que celui des hormonothérapies. En l'absence de récepteurs hormonaux, c'est le traitement de référence.

Les deux traitements, chimiothérapie et hormonothérapie, semblent additionner partiellement leur effets à condition de ne pas commencer les anti-oestrogènes en même temps que la chimiothérapie. Toutefois, le bénéfice est minime pour des tumeurs très hormonosensibles et après 60 ans.

En France, pour des tumeurs sans atteinte ganglionnaire, les protocoles les plus utilisés sont FEC ou FAC ; par contre, en cas d'atteinte ganglionnaire, ils incluent des taxanes de façon séquentielle.

Le trastuzumab est autorisé depuis octobre 2005 en situation adjuvante après chimiothérapie et radiothérapie pendant 12 mois. D'autres possibilités d'emploi sont en cours d'exploration, mais elles se limitent toujours aux tumeurs exprimant l'oncogène Her2.

2.3.2 HORMONOTHERAPIE⁷⁹

L'hormonothérapie est fondée soit sur la privation en oestrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des récepteurs d'oestradiol. La privation en oestradiol des cellules tumorales peut être réalisée

- Par suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, chez la femme jeune
- Par le blocage des récepteurs d'oestradiol (antioestrogène type tamoxifène)

- Par inhibiteur de l'aromatase chez la femme ménopausée

2.3.2.1 Les récepteurs hormonaux

L'analyse des récepteurs d'oestradiol est réalisée sur coupes tissulaires fixées par technique immunohistochimique. Les résultats sont actuellement exprimés en pourcentage de cellules tumorales marquées. Le seuil de positivité est de 10%. La présence dans le tissu tumoral d'au moins un des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité. En l'absence de récepteurs hormonaux, il n'y a pas d'indication à un traitement hormonal. La présence de deux récepteurs (aux oestrogènes et à la progestérone) s'accompagne souvent d'un pourcentage de marquage élevé et est un marqueur d'une hormonosensibilité forte. Une présence dissociée ou des taux faibles (inférieur à 50%) sont des marqueurs d'une hormonosensibilité relative.

2.3.2.2 La suppression ovarienne

La suppression ovarienne peut être obtenue par différents moyens.

- **Suppression ovarienne définitive**

La chirurgie entraîne une suppression ovarienne immédiate. Actuellement, la technique la plus utilisée est la coelioscopie qui permet une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée d'hospitalisation.

La radiothérapie est une alternative à la chirurgie. L'arrêt de la fonction ovarienne survient après un délai de 3 à 6 mois.

- **Suppression ovarienne par analogue de la LH-RH**

Les analogues de la LH-RH administrés en continu, bloquent la sécrétion ovarienne d'oestrogènes et de progestérone et induisent une suppression ovarienne chimique potentiellement réversible.

- **Aménorrhée chimio-induite**

Une aménorrhée est induite par la chimiothérapie chez 60 à 100% des femmes non ménopausées. La fréquence et la durée de l'aménorrhée chimio-induite dépendent de l'âge et de la chimiothérapie. On considère le plus souvent qu'elle est définitive si elle persiste au bout de 2 ans.

2.3.2.3 Les anti-oestrogènes

Le tamoxifène se fixe sur les récepteurs d'oestradiol et empêche l'action des oestrogènes. Il est le plus souvent bien toléré. Ses effets secondaires sont essentiellement les bouffées de chaleur, la prise de poids et les risques thromboemboliques. A long terme, il augmente le risque de cancer de l'endomètre. Il a un effet bénéfique sur la densité osseuse et le cholestérol.

Le fulvestrant est un anti-œstrogène pur. Il est délivré par voie intramusculaire à raison de 250 mg par mois. Il n'y a pas d'interférence pharmacologique avec les inhibiteurs de l'aromatase et, contrairement au tamoxifène, l'association fulvestrant peut être envisagée.

2.3.2.4 Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase empêchent la synthèse périphérique des oestrogènes. Ils ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'oestradiol et ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées. Les effets secondaires les plus importants sont les douleurs ostéo-

articulaires et le risque accru de fracture ostéoporotique. Trois molécules sont actuellement disponibles : l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane.

2.3.2.5 Principes de l'hormonothérapie

Chez les femmes non ménopausées, l'hormonothérapie adjuvante de référence est le tamoxifène éventuellement associé à un analogue de la LH-RH.

Chez les femmes ménopausées, un grand essai utilisant le létrozole⁸⁰ a démontré que les inhibiteurs de l'aromatase utilisés d'emblée étaient plus efficaces que le tamoxifène, avec une réduction significative des rechutes. L'hormonothérapie est de ce fait dominée aujourd'hui par les inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées. La question du traitement séquentiel reste ouverte et deux options sont possibles : inhibiteurs de l'aromatase d'emblée pendant 5 ans ou séquence tamoxifène puis inhibiteurs de l'aromatase.

Au total, les traitements conservateurs sont indiqués sur des critères validés ; marges, volume tumoral, focalité pour le traitement chirurgical, associé à la radiothérapie plus ou moins un traitement systémique en fonction des facteurs pronostiques, sans tenir compte du caractère lobulaire ou canalaire du carcinome infiltrant.

3 MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, consécutive, unicentrique, non randomisée, portant sur 1266 patientes prises en charges au centre de lutte contre le cancer Nantes Atlantique René Gauducheau, entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2005.

Nous avons considéré les patientes traitées pour un carcinome canalaire infiltrant ou un carcinome lobulaire infiltrant avec traitement conservateur pur. Le traitement chirurgical conservateur était indiqué pour les tumeurs supposées en préopératoire uni focales de moins de 30 mm ou dont la taille par rapport au volume mammaire permettait de respecter un résultat oncologique parfait et cosmétique acceptable. Il était également indiqué en cas de lésion de plus de 30 mm traitée par chimiothérapie néoadjuvante entraînant une réduction tumorale satisfaisante. S'agissant de carcinomes infiltrants, chaque patiente a bénéficié d'une exploration des chaînes ganglionnaires axillaires, que ce soit sous la forme d'une lymphadénectomie axillaire fonctionnelle, respectant les éléments nobles du creux axillaire (conservation des nerfs du grand dentelé, du grand dorsal, des muscles pectoraux et du second nerf intercostal ainsi que des pédicules vasculaires du muscle grand dorsal et du muscle grand dentelé) ou sous la forme de la recherche de ganglion sentinelle limitée aux indications suivantes : cancer invasif unifocal de taille préopératoire inférieure à 20mm, sans adénopathie

palpable, sans traitement préalable (radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie) et sans chirurgie mammaire préalable.

L'analyse anatomopathologique correspondait aux définitions validées des deux sous types de carcinome infiltrant concernés. Sur l'ensemble de la période étudiée, la chirurgie a toujours été réalisée au centre René Gauducheau et l'analyse anatomopathologiste assurée par le service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire George et René Laennec de Nantes-Saint Herblain.

Le traitement conservateur était systématiquement suivi d'une radiothérapie externe de 50 grays sur le sein avec un surdosage de 10 à 16 grays sur la zone tumorale.

Pour ce qui est des traitements complémentaires systémiques (chimiothérapie et hormonothérapie), ils étaient indiqués selon les recommandations validées, sans tenir compte du caractère canalaire ou lobulaire du carcinome.

Etaient donc exclu tout type histologique autre que canalaire infiltrant ou lobulaire infiltrant. Etaient aussi exclues toutes les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie, que ce soit d'emblée ou après tentative infructueuse de traitement conservateur. Etaient également exclues toutes les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur sans radiothérapie post-opératoire.

Le suivi des patientes était assuré au centre René Gauducheau. Les visites consistaient en un examen clinique pendant 5 ans, puis annuel. Chaque patiente bénéficie d'une mammographie de référence 6 mois après l'arrêt du traitement, puis de radiographies annuelles.

Nous définissons la récurrence locale ou homolatérale comme la présence d'une nouvelle tumeur, qu'elle que soit l'anatomopathologie vis-à-vis de la tumeur initiale, dans le même sein et quel que soit le quadrant. Une récurrence controlatérale est la survenue d'une nouvelle tumeur dans le sein controlatéral, quelle que soit son anatomopathologie par rapport à la

nature de la tumeur initiale. La récurrence globale englobe les deux, récurrence homolatérale et controlatérale.

Les paramètres étudiés furent :

Les caractéristiques globales de notre population à savoir l'âge et le statut hormonal des patientes.

Les caractéristiques cliniques avec la classification TNM (annexe 1).

Les caractéristiques anatomopathologiques avec la taille histologique (pT), l'atteinte ganglionnaire (pN), le grade histopronostique SBR, les récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone.

Le caractère multifocal (lésions réparties dans plusieurs quadrants) ou multicentrique (lésions disséminées au sein d'un même quadrant).

Le caractère sain ou non des marges définitives.

Le type de résection chirurgicale (tumorectomie, pyramidectomie, zonectomie)

L'existence ou non d'une recherche de ganglion sentinelle.

L'indication ou non d'une chimiothérapie ainsi que son type (adjuvante ou néoadjuvante).

L'indication ou non d'une hormonothérapie.

Les récepteurs hormonaux ont été recherchés par technique d'immunohistochimie après fixation formolée et restauration de l'antigène par la chaleur, le positif étant au-delà de 10% de cellules marquées.

Afin d'évaluer la corrélation anatomo-clinique des mensurations tumorales, nous avons comparé les estimations cliniques correspondant à la définition du T1, à savoir une dimension évaluée inférieure ou égale à 20 mm, aux dimensions effectives révélées par l'examen histologique de la pièce opératoire.

Dans le même état d'esprit, nous avons comparé l'obtention d'emblée de marges saines, soit par définition supérieure à 3 mm, en fonction du type histologique tumoral.

Afin d'étudier le tropisme métastatique des deux types histologiques, nous avons comparé, outre la proportion de patiente ayant développées une ou plusieurs métastases, les différents sites métastatiques en fonction de l'histologie.

Afin de faire le point sur la récurrence, nous avons comparé les taux de récurrence locale, controlatérale et globale entre les deux groupes.

Afin d'évaluer les facteurs de risques de récurrence locale, controlatérale et globale, nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée avec les variables suivantes : taille histologique, statut ganglionnaire, multifocalité, récepteurs hormonaux, grade histopronostique SBR, marges tumorales définitives (après éventuelle reprise chirurgicale) et histologie (lobulaire infiltrante versus canalaire infiltrante).

Ont été également étudiées différentes survies pour les deux groupes : survie globale dans un premier temps, survie sans récurrence locale ou globale, survie chez les patientes avec atteinte ganglionnaire (N+), survie chez les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie et survie sans évolution métastatique.

L'ensemble des informations provient de la base de données informatisée Bérénils comportant les données à la fois administratives, cliniques et paracliniques du diagnostic, du traitement et du suivi des patientes traitées au Centre René Gauducheau pour un carcinome mammaire depuis 1985. Cette base a été validée par le conseil scientifique du centre René Gauducheau et la commission informatique et liberté.

- **statistiques**

Les comparaisons des moyennes des variables continues entre les groupes d'intérêt ont été faites par le test de Student (ou Kruskal-Wallis si nécessaire). Les comparaisons des fréquences entre groupes d'intérêt a utilisé le test du Chi² de Pearson (ou exact de Fisher si nécessaire). Les courbes de survie sans événement (décès, rechute qu'elle soit homolatérale, controlatérale ou globale) ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées grâce au test du Logrank. Toutes les analyses étaient bilatérales avec une limite de significativité fixée à 5% et elles ont été effectuées sur les logiciels SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) ou Stata 10.0 SE (StataCorp, College Station, Texas).

4 RESULTATS

Notre étude porte sur 1266 patientes prises en charge au centre de lutte contre le cancer René Gauducheau entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2005. Elles sont réparties en deux groupes selon l'anatomopathologie, soit 181 dans le groupe carcinome lobulaire infiltrant et 1085 dans le groupe carcinome canalaire infiltrant.

4.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le tableau 2.

	CCI	CLI	p
effectif	1085	181	
Age (année)	56,5	58,9	0,0064
Statut hormonal			
Réglée	398 (36,7%)	47 (26%)	0,005
Ménopausée	687 (63,3%)	134 (74%)	
Taille clinique			
T0	240 (22,1%)	51 (28,2%)	NS
T1	444 (40,9%)	75 (41,4%)	
T2	361 (33,3%)	52 (28,7%)	
T3	26 (2,4%)	1 (0,6%)	
T4	14 (1,3%)	2 (1,1%)	
N clinique			
NO	904 (83,3%)	157 (86,7%)	NS
N1	172 (15,9%)	24 (13,3%)	
N2	9 (0,8%)	0 (0%)	
M clinique			
M0	1072 (98,8%)	179 (98,9%)	NS
M1	13 (1,2%)	2 (1,1%)	
Taille histologique (pT en mm)			
≤ 20 mm	854 (78,7%)	132 (72,9%)	NS
> 20 et ≤ 50 mm	225 (20,7%)	49 (27,1%)	
> 50 mm	6 (0,6%)	0 (0%)	
pN histologique			
pN+	442 (40,7%)	49 (27,1%)	0,001
pN-	643 (59,3%)	132 (72,9%)	
Grade SBR			
I	333 (30,7%)	19 (10,5%)	0,0001
II	505 (46,5%)	159 (87,8%)	
III	247 (22,8%)	3 (1,7%)	
Récepteurs Hormonaux			
Réc oestrogène+	904 (83,3%)	166 (91,7%)	0,0001
Réc oestrogène-	181 (16,7%)	9 (5%)	
Non précisé	0	6 (3,3%)	
Réc progestérone+	733 (67,6%)	132 (72,9%)	

Réc progestérone- Non précisé	289 (26,6%) 63 (5,8%)	36 (19,9%) 13 (7,2%)	0,076
Marges définitives non saines	222 (20,5%)	36 (19,9%)	NS
Effectif	1069	181	
Lésions multifocales	120 (11,3%)	32 (17,7%)	0,019

Tableau 2 : caractéristiques de la population

Les variables TNM sont réparties de façon proportionnelle entre les deux groupes étudiés. Les deux groupes sont également comparables en ce qui concerne la répartition de la taille histologique (pT) des tumeurs (tableau 2). La taille histologique moyenne est de 16,4 mm pour les carcinomes canaux infiltrants et 17,8 mm pour les carcinomes lobulaires infiltrants (p= 0,0513).

Il existe une proportion significativement plus importante de patientes ménopausées dans le groupe CLI par rapport au groupe CCI. Nous avons trouvé également un taux significativement moins important d'envahissement ganglionnaire dans le groupe CLI. Dans ce même groupe, les tumeurs ont un grade histopronostique significativement plus bas en comparaison avec les tumeurs canaux infiltrantes. Les tumeurs lobulaires sont aussi caractérisées par un taux significativement plus élevé de positivité des récepteurs hormonaux aux oestrogènes. En ce qui concerne les récepteurs hormonaux à la progestérone, on peut constater un taux plus élevé de positivité en cas de CLI sans que la différence ne soit significative.

Il existe enfin un taux significativement plus important de lésions multifocales en cas de carcinome lobulaire infiltrant.

4.2 PRISE EN CHARGE DES PATIENTES

L'existence d'un traitement conservateur pur étant un critère d'inclusion dans l'étude, chaque patiente a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale conservatrice avec exploration des

chaînes ganglionnaires axillaires que ce soit par l'intermédiaire d'un curage axillaire fonctionnel ou de la technique du ganglion sentinelle. Chaque patiente a également bénéficié en post-opératoire d'une radiothérapie sur le sein homolatéral associé à un surdosage sur le lit tumoral. Les caractéristiques de la prise en charge des patientes sont résumées dans le tableau 3.

	CCI	CLI	p
Effectif	1085	181	
Chirurgie			
Tumorectomie	825 (76%)	133 (73,5%)	
Pyramidectomie	19 (1,8%)	3 (1,6%)	0,7
Zonectomie	241 (22,2%)	45 (24,9%)	
Technique du Ganglion sentinelle	251 (23,1%)	61 (33,7%)	0,003
Chimiothérapie			
Oui	574 (52,9%)	65 (36,2%)	0,0001
Adjuvante	460 (42,4%)	55 (30,4%)	0,508
Néoadjuvante	114 (10,5%)	10 (5,5%)	
Hormonothérapie	685 (63,1%)	139 (76,8%)	0,0004

Tableau 3 : prise en charge des patientes

Le recours à une chimiothérapie, qu'elle soit néoadjuvante ou adjuvante, est significativement moins fréquent en cas de CLI, à l'inverse de ce qui est constaté en matière d'hormonothérapie.

4.3 QUALITE DE L'ESTIMATION PREOPERATOIRE DE LA TAILLE TUMORALE ET QUALITE DES MARGES TUMORALES INITIALES

Afin d'étudier la corrélation anatomoclinique des mensurations tumorales, nous avons comparé les estimations cliniques correspondant au T1, c'est-à-dire une dimension évaluée en préopératoire inférieure ou égale à 20 mm, aux dimensions effectives révélées par l'examen

histologique de la pièce opératoire. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 4 suivant.

	≤ 20 mm	> 20 mm	total	p
CCI T1	398 (89,6%)	46 (10,4%)	444	0,031
CLI T1	60 (80%)	15 (20%)	75	

Tableau 4: corrélation anatomoclinique entre les T1 CCI et les T1 CLI

Cette étude montre que les tumeurs classées T1, donc au plus égale à 20 mm, sont plus souvent sous évaluées à l'examen clinique pour les carcinomes lobulaires infiltrant (20%) que pour les carcinomes canaux infiltrants (10,4%) et que cette différence est statistiquement significative.

Dans le même esprit, nous avons comparé le taux de marges tumorales positives au premier examen anatomopathologique, c'est-à-dire avant toute éventuelle reprise des marges. Ce dernier est plus élevé en cas de carcinome lobulaire infiltrant (71/181 soit 39,2%) qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant (413/1085 soit 30%), même si cette différence n'est pas significative.

4.4 TROPISME METASTATIQUE

Dans notre population, 12,4% (135/1085) des patientes atteintes d'un CCI ont présenté une évolution métastatique dans les suites contre 8,3% (15/181) des patientes atteintes des CLI (p=0,135). Les sites métastatiques sont détaillés dans le tableau 5 en fonction de l'histologie.

Site métastatique	CCI	CLI	p
Nombre total de métastases	275	29	
Os	75 (27,3%)	8 (27,6%)	NS
Foie	57 (20,7%)	3 (10,3%)	NS
Poumon	34 (12,4%)	1 (3,5%)	NS
Plèvre	20 (7,3%)	2 (6,9%)	NS
Système nerveux central	23 (8,4%)	3 (10,3%)	NS
Péritoine	3 (1,1%)	1 (3,5%)	NS
Ganglions	31 (11,3%)	4 (13,8%)	NS
Peau	28 (10,2%)	4 (13,8%)	NS
Ovaire	1 (0,4%)	3 (10,4%)	0,003
Système digestif	2 (0,7%)	0 (0%)	NS
Œil	1 (0,4%)	0 (0%)	NS

Tableau 5: sites métastatiques en fonction de l'histologie

4.5 RECIDIVE ET FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE MAMMAIRE

4.5.1 RECIDIVE LOCALE, CONTROLATERALE ET GLOBALE

Les taux de récurrences ont été calculés en fonction de l'histologie en distinguant la récurrence locale, controlatérale et globale. Les résultats sont indiqués dans les tableaux 6,7 et 8.

	CCI	CLI	p
Taux de récurrence locale à 3 ans	3,1%	1,2%	NS
Taux de récurrence locale à 5 ans	6,3%	5,2%	NS
Taux de récurrence locale à 7 ans	7,9%	7,8%	NS

Tableau 6: comparaison de la récurrence locale en fonction de l'histologie

	CCI	CLI	p
Taux de récurrence controlatérale à 3 ans	1%	1,2%	NS
Taux de récurrence controlatérale à 5 ans	2,1%	2%	NS
Taux de récurrence controlatérale à 7 ans	4,1%	3,4%	NS

Tableau 7: comparaison de la récurrence controlatérale en fonction de l'histologie

	CCI	CLI	p
Taux de récurrence globale à 3 ans	4,1%	1,7%	NS
Taux de récurrence globale à 5 ans	8,2%	6,5%	NS
Taux de récurrence globale à 7 ans	11,4%	10,6%	NS

Tableau 8: comparaison de la récurrence globale en fonction de l'histologie

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de récurrence locale ou controlatérale entre CCI et CLI pris en charge par traitement conservateur

4.5.2 FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE

Les facteurs de risque de récurrence ont été étudiés pour notre population globale (CCI et CLI) en analyse uni et multivariée en distinguant la récurrence homolatérale, controlatérale et globale.

Les résultats sont indiqués dans les tableaux 9,10 et 11.

variables	Hazard ratio (HR) uni-varié	Hazard ratio 95% CI	p	Hazard ratio (HR) multi-varié	Hazard ratio 95% CI	p
Taille histologique pT >20 mm versus ≤ 20mm	1,42	0,92-2,17	NS	-		
statut ganglionnaire pN+ versus pN-	1,17	0,78-1,75	NS	-		
multifocalité versus unifocalité	1,63	1,00-2,68	0,048	-		
RH ostrogènes + versus –	0,43	0,28-0,66	< 0,001	0,52	0,33-0,83	0,006
RH progestérone + versus –	0,59	0,39-0,90	0,015	-		
Grade histopronostique SBR						
II versus I	1,80	1,01-3,19	0,045	-		
III versus I	2,43	1,29-4,57	0,006	-		
Marges définitives						

Positives versus négatives	2,00	1,33-3,02	< 0,001	1,91	1,24-2,93	0,003
Histologie CLI versus CCI	0,62	0,31-1,23	NS	-		

Tableau 9: facteurs de risque de récurrence locale : analyse uni et multivariée

Le caractère multifocal, le haut grade histopronostique ainsi que l'existence de marges définitives non saines sont des facteurs de risque significatifs de récurrence locale en analyse univariée. Seule la présence de marges définitives non saines en cas de CCI ou CLI constitue un facteur de risque indépendant de récurrence locale. L'existence d'une positivité des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone est un facteur significativement protecteur vis-à-vis de la récurrence locale en analyse univariée. En analyse multivariée, seule la positivité des récepteurs hormonaux aux oestrogènes persiste comme facteur protecteur indépendant vis-à-vis de la récurrence locale. L'histologie lobulaire infiltrante n'est pas un facteur de risque de récurrence locale en comparaison avec l'histologie canalaire.

variables	Hazard ratio (HR) uni-varié	Hazard ratio 95% CI	p	Hazard ratio (HR) multi-varié	Hazard ratio 95% CI	p
Taille histologique pT >20 mm versus ≤ 20mm	0,86	0,44-1,70	NS	-		
statut ganglionnaire pN+ versus pN-	1,05	0,59-1,86	NS	-		
multifocalité versus unifocalité	1,19	0,56-2,54	NS	-		
RH oestrogènes + versus -	0,48	0,26-0,90	0,022	0,42	0,22-0,81	0,009
RH progestérone + versus -	0,64	0,34-1,18	NS	-		
Grade histopronostique SBR						

II versus I	1,13	0,56-2,29	NS	-
III versus I	1,14	0,48-2,69	NS	-
Marges définitives				
Positives versus négatives	0,97	0,53-1,80	NS	-
Histologie CLI versus CCI	1,02	0,46-2,28	NS	-

Tableau 10: facteurs de risque de récurrence controlatérale : analyse uni et multivariée

En matière de récurrence controlatérale, seule la présence d'une positivité des récepteurs aux oestrogènes constitue un facteur protecteur significatif en analyse uni et multivariée. Les facteurs de risque significatifs retrouvés précédemment en terme de récurrence locale ne sont pas retrouvés en terme de récurrence controlatérale, que ce soit en analyse uni et multivariée. Là encore, l'histologie lobulaire n'est pas un facteur de risque de récurrence controlatérale en comparaison avec l'histologie canalaire.

variables	Hazard ratio (HR) uni-varié	Hazard ratio 95% CI	p	Hazard ratio (HR) multi-varié	Hazard ratio 95% CI	p
Taille histologique pT >20 mm versus ≤ 20mm	1,11	0,77-1,62	NS	-		
statut ganglionnaire pN+ versus pN-	1,09	0,78-1,54	NS	-		
multifocalité versus unifocalité	1,55	1,01-2,36	0,043	-		
RH oestrogènes + versus -	0,45	0,31-0,65	<0,001	0,49	0,33-0,72	<0,001
RH progestérone + versus -	0,63	0,44-0,90	0,012	-		
Grade histopronostique SBR						
II versus I	1,46	0,93-2,98	NS	-		
III versus I	1,75	1,05-2,92	0,032	-		

Marges définitives						
Positives versus négatives	1,53	1,08-2,17	0,017	1,43	0,99-2,07	0,055
Histologie CLI versus CCI	0,71	0,42-1,22	NS	-		

Tableau 11: facteurs de risque de récurrence globale : analyse uni et multivariée

En terme de récurrence globale, nous retrouvons les mêmes facteurs de risques ou protecteurs significatifs en analyse univariée qu'en terme de récurrence locale. En analyse multivariée, la positivité des marges définitives constitue toujours un facteur de risque de récurrence mais de manière non réellement significative.

4.6 ETUDE DES SURVIES

Le délai moyen de suivi de notre population est de 5,6 années soit 66 mois avec des extrémités allant de 4 mois à 187 mois

4.6.1 SURVIE GLOBALE

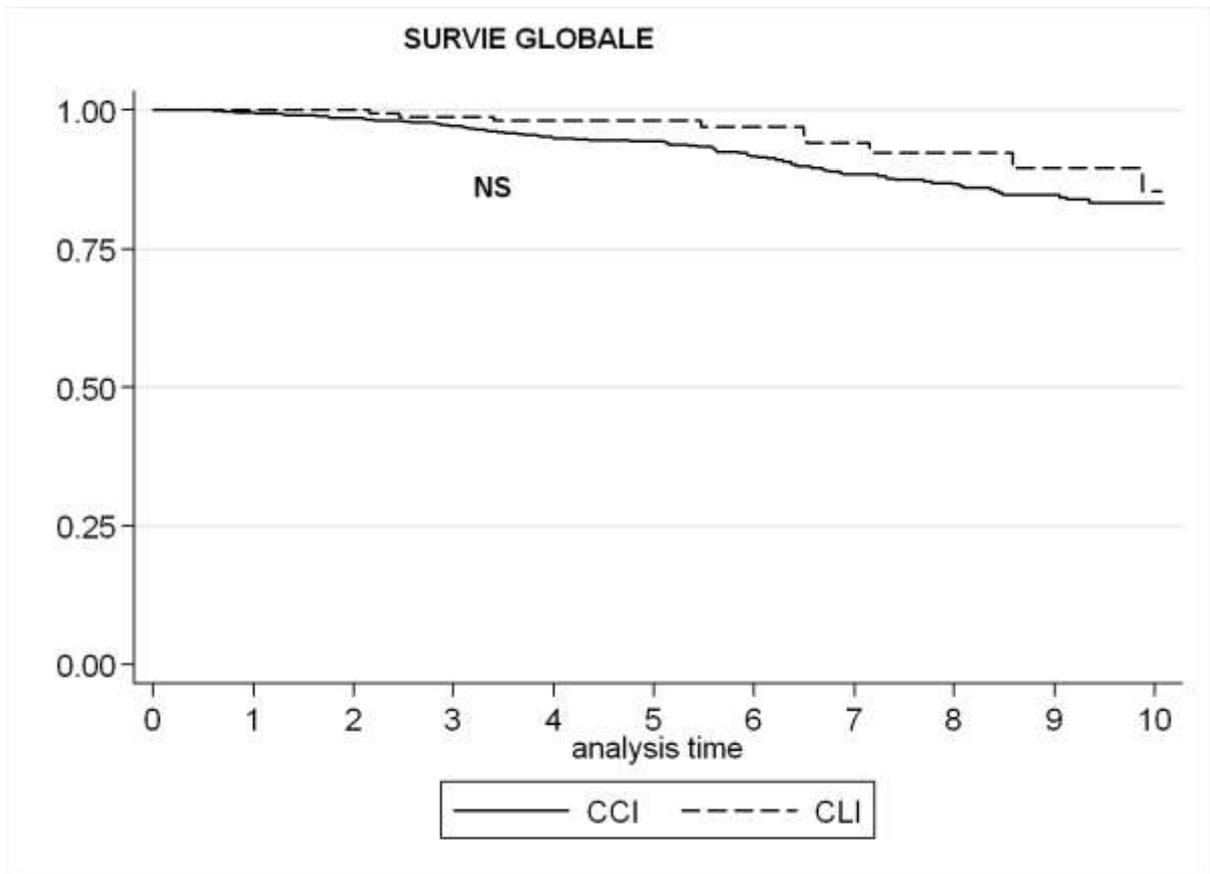


Figure 5 : courbes de survie globale en fonction de l’histologie

La survie globale pour les patientes atteintes d’un carcinome canalaire infiltrant est respectivement de 97,1%, 94,5% et 88,4% à 3, 5 et 7 ans. En ce qui concerne les patientes atteintes d’un carcinome lobulaire infiltrant, elle est respectivement de 98,8%, 98,1% et 94% à 3, 5 et 7 ans. Il n’existe pas de différence significative entre les deux groupes.

4.6.2 SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE et GLOBALE

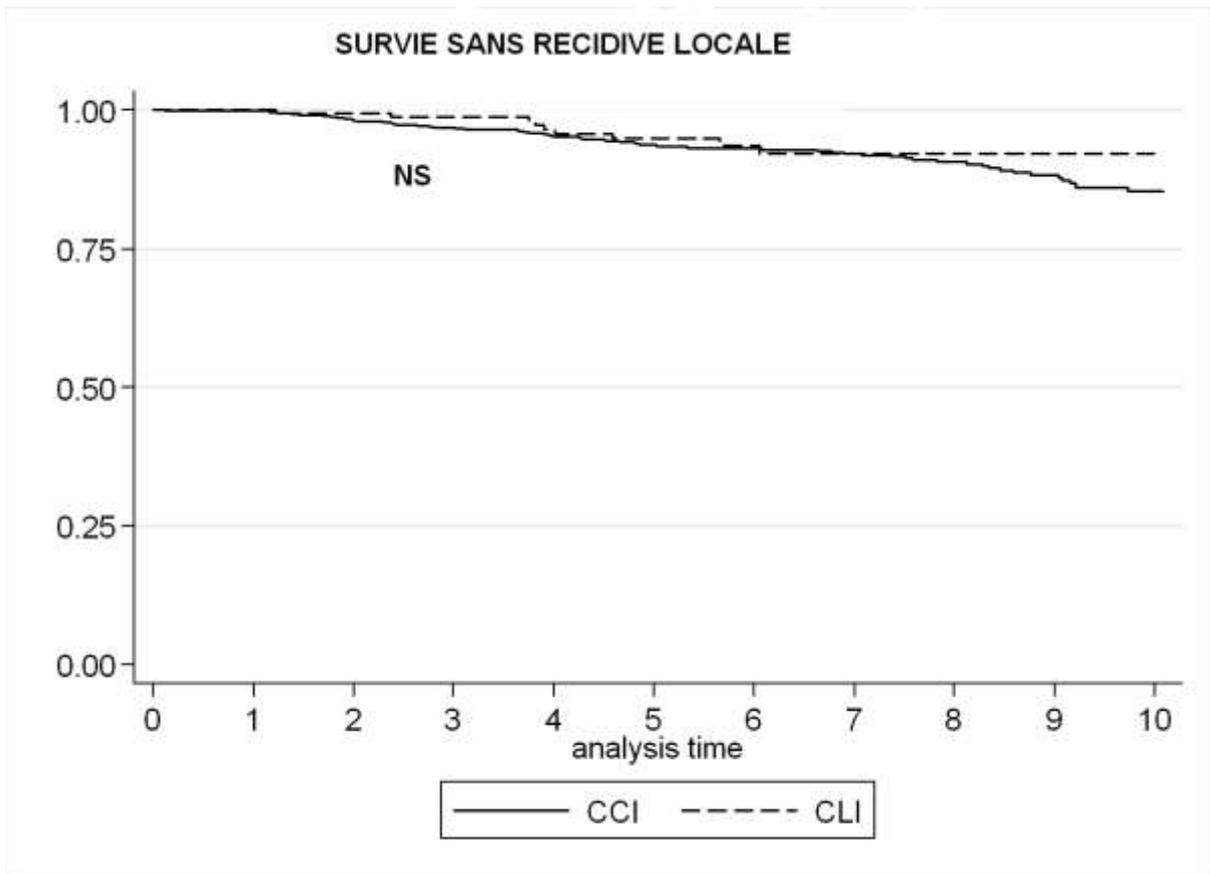


Figure 6: courbes de survie sans récurrence locale en fonction de l'histologie

Le taux de récurrence locale dans notre population est de 98,8%, 94,8% et 92,2% à 3, 5 et 7 ans en cas de carcinome lobulaire infiltrant contre 96,8%, 93,7% et 92,1% aux mêmes dates pour les carcinomes canaux infiltrants. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

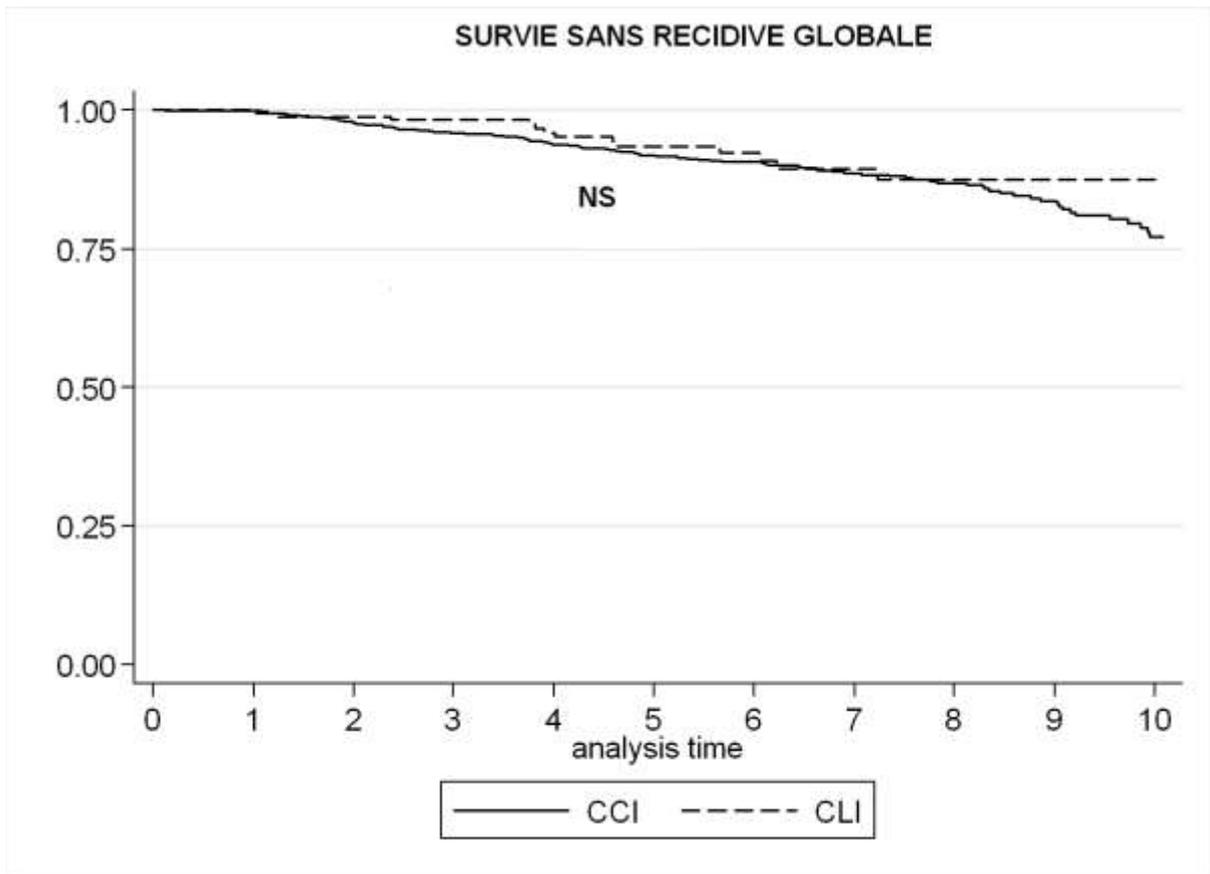


Figure 7: courbes de survie sans récurrence globale en fonction de l'histologie

Le taux de survie sans récurrence (globale, c'est-à-dire locale et/ou controlatérale) dans notre population est de 98,3%, 93,5% et 89,4% à 3, 5 et 7 ans en cas de carcinome lobulaire infiltrant contre 95,9%, 91,8% et 88,6% en cas de carcinome canalaire infiltrant. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

4.6.3 SURVIE EN FONCTION DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

4.6.3.1 Survie chez les patientes avec envahissement ganglionnaire (N+)

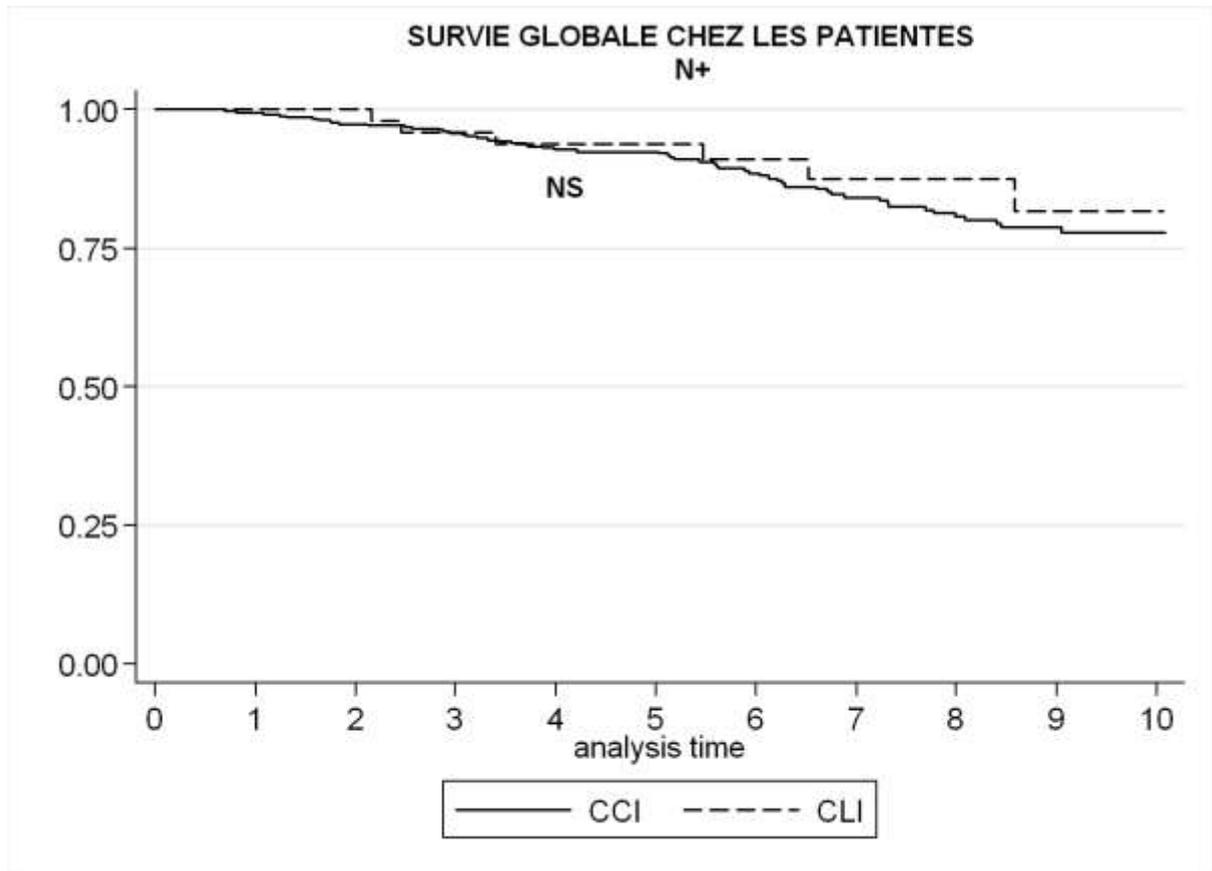


Figure 8 : courbes de survie globale chez les patientes avec atteinte ganglionnaire en fonction de l'histologie

La survie globale chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire dans un contexte de carcinome canalaire infiltrant est respectivement de 95,7%, 92,4% et 84,1% à 3, 5 et 7 ans. En ce qui concerne les patientes présentant une atteinte ganglionnaire dans un contexte de carcinome lobulaire infiltrant, la survie globale est respectivement de 95,9%, 93,7% et 87,4% à 3, 5 et 7 ans. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes.

4.6.3.2 Survie chez les patientes sans envahissement ganglionnaire (N-)

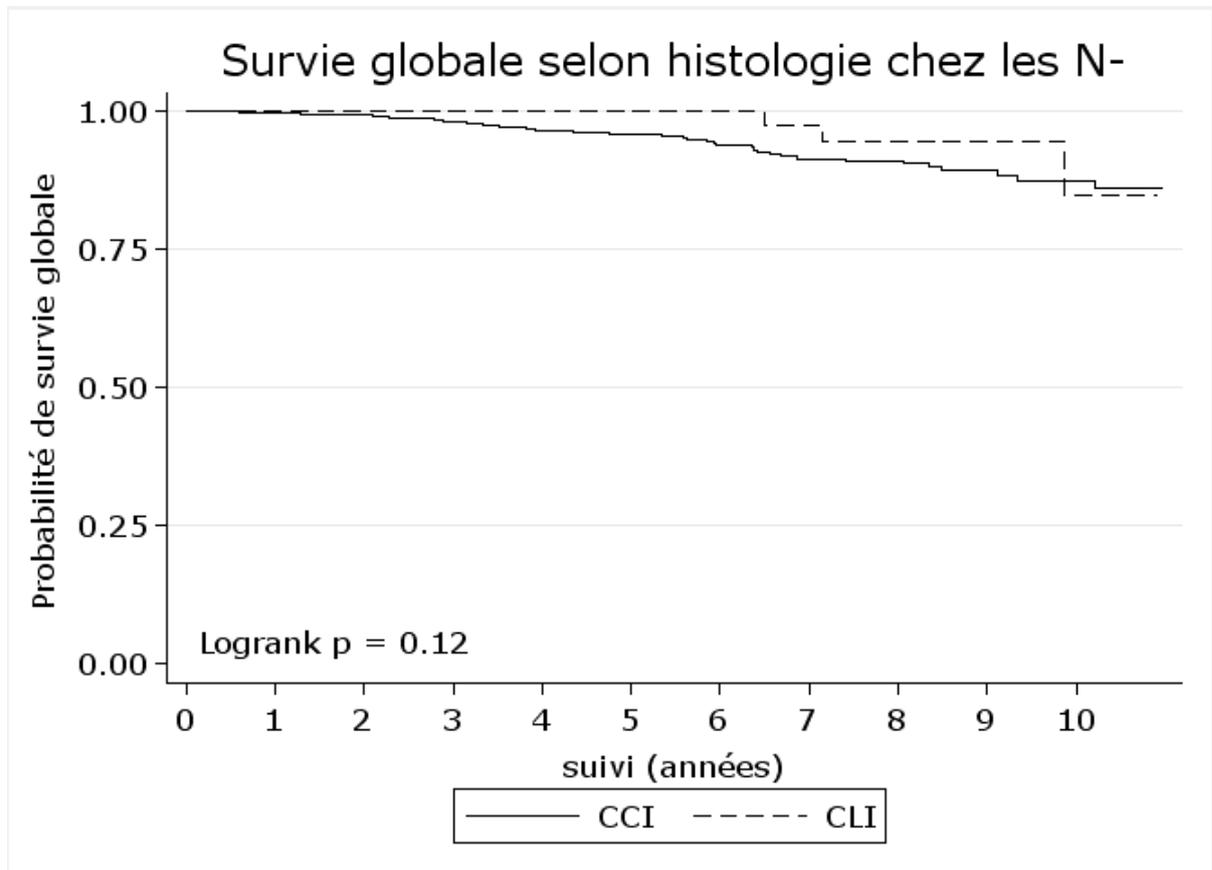


Figure 9: courbes de survie chez les patientes N- en fonction de l'histologie

La survie globale chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, en cas de carcinome canalaire infiltrant, est respectivement de 98%, 95,9% et 91,4% à 3, 5 et 7 ans. En cas de carcinome lobulaire infiltrant, elle est respectivement de 100%, 100% et 97,5% à 3, 5 et 7 ans.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

4.6.4 SURVIE APRES CHIMIOTHERAPIE

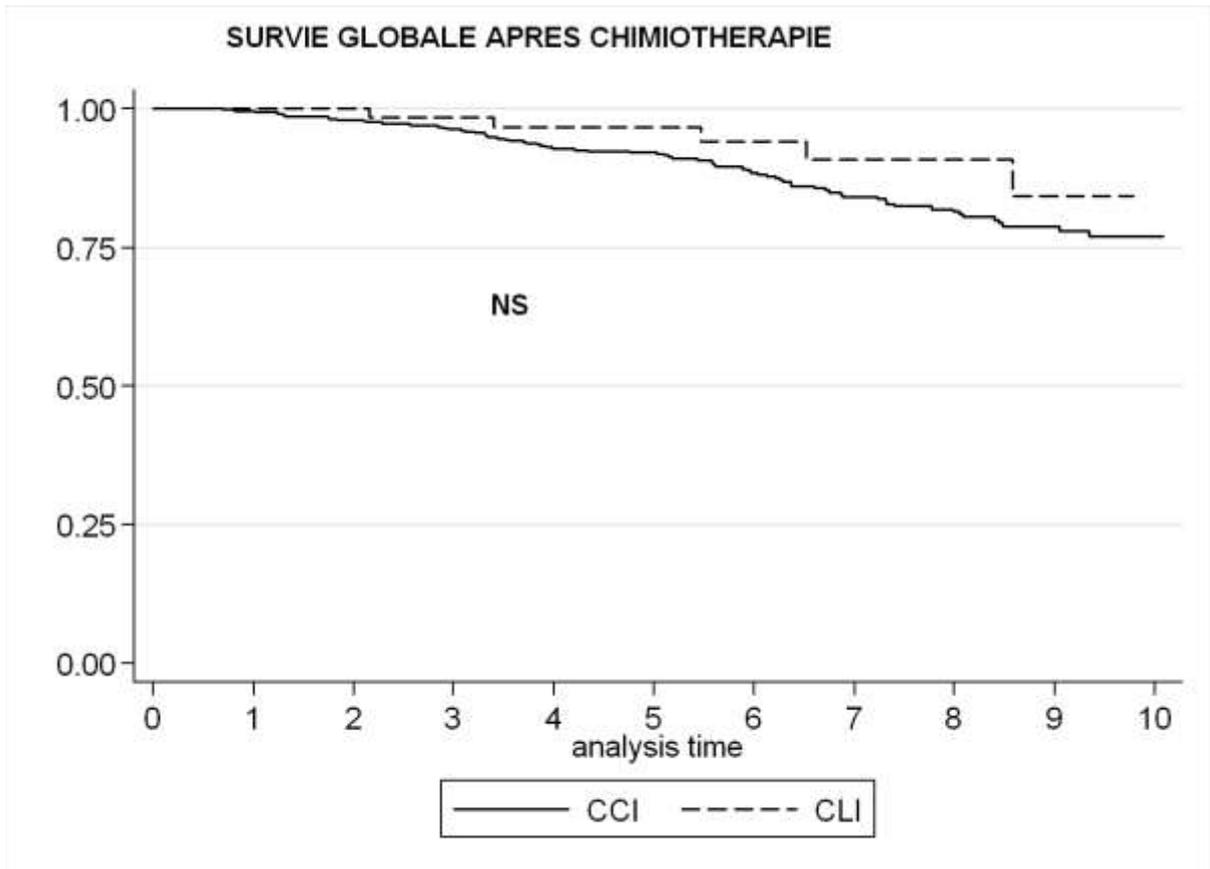


Figure 10 : courbes de survie globale après chimiothérapie en fonction de l’histologie

La survie globale après chimiothérapie pour les patientes présentant un carcinome canalaire infiltrant est respectivement de 96,3%, 92,1% et 84,1% à 3,5 et 7 ans. En ce qui concerne les patientes atteintes d’un carcinome lobulaire infiltrant, cette même survie est respectivement de 98,5%, 96,7% et 90,7% à 3,5 et 7 ans. Il n’existe pas de différence significative entre les deux groupes.

4.6.5 SURVIE APRES HORMONOTHERAPIE

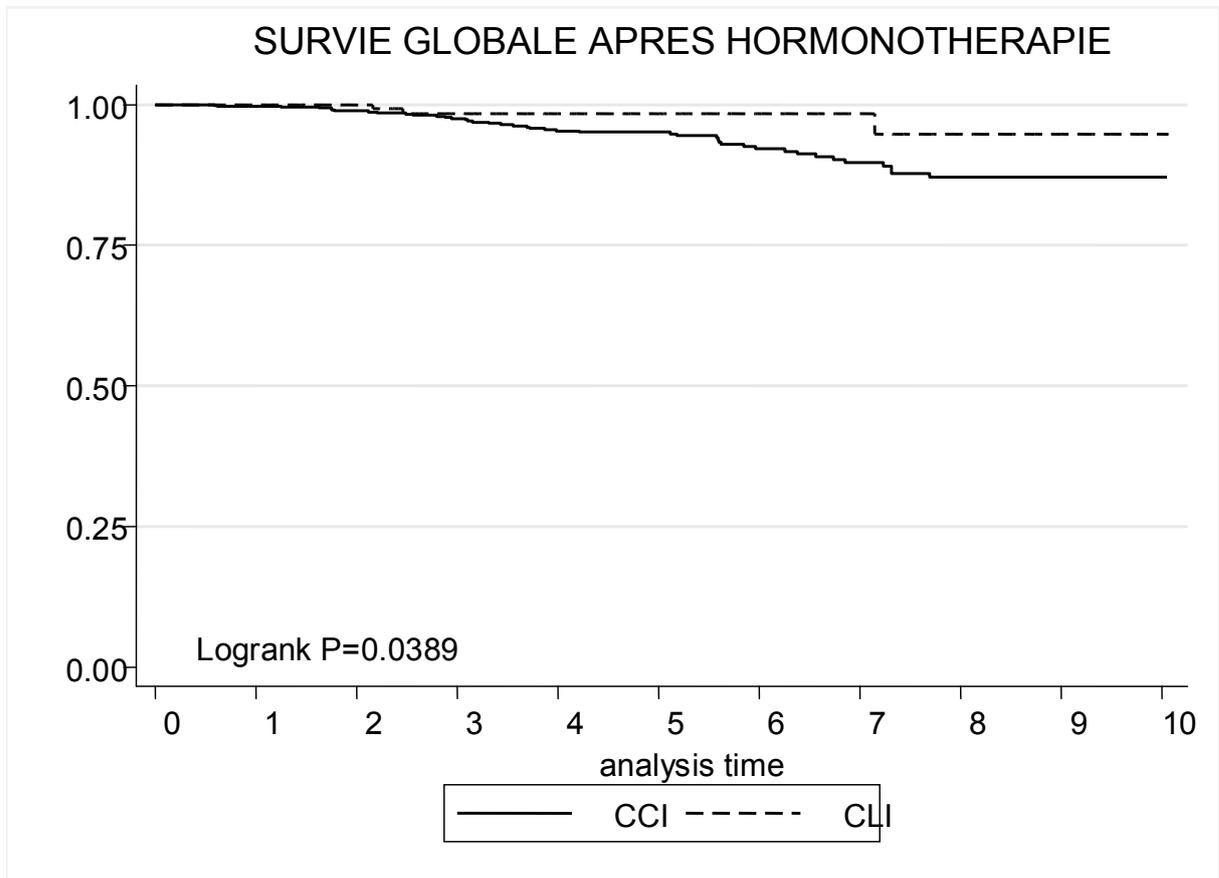


Figure 11 : courbes de survie après hormonothérapie en fonction de l’histologie

La survie globale chez les patientes atteintes d’un CLI après hormonothérapie est de 98,45% à 3, 5 et 7 ans. En cas de CCI, celle-ci significativement moindre avec une survie de 97,5%, 95,10% et de 89,7% respectivement à 3, 5 et 7 ans.

4.6.6 SURVIE SANS METASTASE

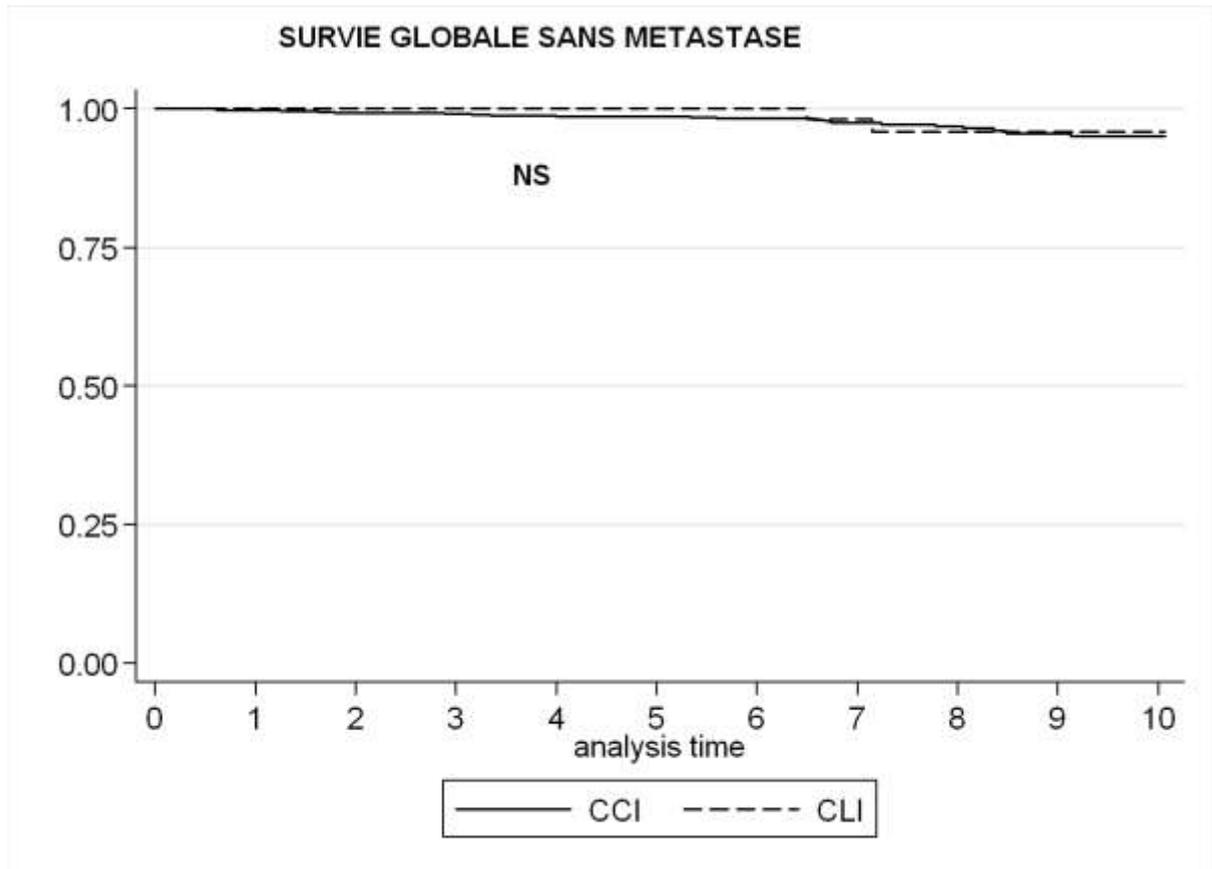


Figure 12 : courbes de survie globale sans métastase en fonction de l’histologie

La survie globale sans métastase chez les patientes atteintes d’un carcinome canalaire infiltrant est respectivement de 93,3%, 88,5% et 86,4% à 3, 5 et 7 ans. En ce qui concerne celles atteintes d’un carcinome lobulaire infiltrant, la survie globale est respectivement de 96%, 88,5% et 86,4% à 3, 5 et 7 ans. Il n’existe aucune différence significative entre ces deux groupes.

5 DISCUSSION

5.1 MODE DE PRESENTATION DU CARCINOME CANALAIRE INFILTRANT ET LOBULAIRE INFILTRANT : SIMILARITES ET DIFFERENCES.

5.1.1 ASPECTS GENERAUX, CLINIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

5.1.1.1 Aspects généraux et cliniques

L'âge moyen de prise en charge du cancer dans notre série est significativement plus élevé en cas de carcinome lobulaire infiltrant, avec un diagnostic posé en moyenne vers 59 ans, qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant où le diagnostic est posé en moyenne à 56,5 ans ($p=0,0064$). Cela rejoint les données d'autres études avec un âge moyen souvent significativement plus avancé^{8,20,81} et une répartition plus marquée au-delà de 50 ans en cas d'histologie lobulaire en comparaison avec l'histologie canalaire⁵. L'incidence du carcinome lobulaire infiltrant semble avoir une croissance régulière ces trente dernières années¹¹, ce qui peut être expliqué par les progrès de l'anatomopathologie en matière de diagnostic de ce type de carcinome. De plus, si cette augmentation concerne toute les tranches d'âge, elle paraît plus nette chez les femmes ménopausées^{11,13,14} et tout particulièrement pour la tranche d'âge allant de 50 à 59 ans. L'avènement du traitement hormonal substitutif de la ménopause avec association d'œstrogène et de progestérone a été mis en cause¹⁵. Dans notre série, nous avons, parallèlement à l'âge plus important, un taux significativement plus élevé de patientes ménopausées en cas de carcinome lobulaire infiltrant (74% versus 63,3%, $p=0,005$). Ce résultat vient illustrer la possibilité d'une association de cause à effet entre la survenue d'un carcinome lobulaire infiltrant et la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, donnant donc un caractère hormonodépendant à ce type histologique particulier.

En ce qui concerne la présentation clinique des tumeurs, nos deux populations sont comparables. Notre étude étant basée sur un traitement conservateur pur, il était attendu que la majorité des tumeurs dans les deux groupes soit des tumeurs estimées T0 ou T1 à l'examen clinique. Il en est de même pour les études ne considérant que les traitements conservateurs purs^{7,8,82}.

5.1.1.2 Aspects anatomopathologiques

Outre les différences architecturales qui définissent chaque type histologique, les carcinomes canauxaires infiltrants et lobulaires infiltrants diffèrent par d'autres aspects anatomopathologiques.

Dans notre série, la taille histologique tumorale moyenne (pT) est de 17,8 mm pour les CLI et de 16,4 mm pour les CCI. La différence, même si on se situe à la limite de la significativité, n'est pas considérée comme telle ($p=0,0513$). Il n'existe pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la répartition des tailles tumorales. Néanmoins, 27,1% (49/181) des tumeurs lobulaires infiltrantes font plus de 20 mm contre 21,3% (231/1085) des tumeurs canauxaires infiltrantes. Dans leur série, Paumier et al.⁶ retrouvaient une différence significative dans la répartition des tailles tumorales avec un taux plus important de tumeurs de grande taille (supérieure à 30 mm) en cas de CLI qu'en cas de CCI. Dans celle de Chung et al.⁸³, il existe également une taille tumorale moyenne significativement plus importante en cas de CLI (28,6mm) qu'en cas de CCI (23,9mm) ($p=0,02$). Ces deux séries étudiaient les CLI et les CCI traités de manière conservatrice ou radicale tandis que notre série était prédéterminée par le traitement conservateur, ce qui ne reflète pas la réalité de présentation du CLI de façon globale. On peut donc conclure que les tumeurs lobulaires infiltrantes sont souvent de taille plus importante que les tumeurs canauxaires infiltrantes. Cela illustre le problème de l'extension diffuse des carcinomes

lobulaires infiltrants et de la mésestimation clinique et imagerie de leur taille en pré thérapeutique que détaillerons ultérieurement.

En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, il n'est pas retrouvé dans notre étude de différence significative entre les deux groupes, tel que cela est le cas dans d'autres séries^{5,27,83}. Dans leur série portant sur 217 CLI et 2155 CCI, Paumier et al.⁶ ne retrouve pas de différence significative entre les groupes en matière d'atteinte ganglionnaire sauf en cas d'atteinte massive (supérieure ou égale à 3 ganglions envahis) au dépend des carcinomes canalaire infiltrants. Deux autres études retrouvent significativement moins d'envahissement ganglionnaire, notamment massif, en cas de carcinome lobulaire infiltrant^{7,24}. Yeatman et al.²³, quant à eux, dans une étude comparant 74 CLI et 661 CCI, concluent qu'en comparaison avec les tumeurs canalaire infiltrantes, l'augmentation de taille des tumeurs lobulaires infiltrantes semblent être moins associées à une augmentation de l'envahissement ganglionnaire. Dans une série comparant 14328 carcinomes canalaire infiltrants avec 1182 carcinomes lobulaires infiltrants, Léonard et al.⁸⁴ concluent que l'histologie lobulaire infiltrante ne semble pas être un facteur indépendant d'augmentation du risque d'envahissement ganglionnaire. Une atteinte ganglionnaire moindre en cas d'histologie lobulaire infiltrante peut être expliquée par deux hypothèses. Tout d'abord, la présence d'E-Cadhérine semble favoriser la dissémination tumorale par voie lymphatique⁵⁰. Or, l'histologie lobulaire infiltrante est caractérisée par l'absence d'expression de cette glycoprotéine, absence qui pourrait donc diminuer la tendance métastatique ganglionnaire. Dans un deuxième temps, le taux d'envahissement ganglionnaire moins important en cas de CLI qu'en cas de CCI pourrait être du à des faux négatifs, en raison de l'absence d'atypie cellulaire et du faible nombre de mitose pouvant rendre difficile la détection de métastase ganglionnaire en cas d'histologie lobulaire^{5,10}

Il existe dans notre étude une fréquence plus importante de récepteurs hormonaux positifs en cas de carcinome lobulaire infiltrant. Cette différence est significative en ce qui concerne la positivité des récepteurs aux oestrogènes (91,7% versus 83,3% respectivement pour les CLI et CCI, $p=0,000$) mais non significative pour la positivité des récepteurs à la progestérone (72,9% versus 67,6%, $p=0,076$). Ces données expliquent la différence significative retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'hormonothérapie (76,8% contre 63,1% respectivement pour les CLI et les CCI, $p=0,0004$). Les tumeurs lobulaires semblent donc être des tumeurs plus hormonodépendantes que les tumeurs canalaire infiltrantes. Cette tendance se retrouvent dans de nombreuses autres études^{5,8,20,23,85}.

En matière de grade histopronostique, la répartition des tumeurs lobulaires infiltrantes et canalaire infiltrantes est significativement différente avec un taux plus important de grade I et II (98,3% versus 77,2%) et moins important de grade III (1,7% versus 22,8%) en cas de CLI. Cette tendance se retrouve également dans d'autres études^{6,20,28}. A contrario, Winchester et al.²² retrouvent une répartition parfaitement comparable en terme de grade histopronostique entre leurs trois groupes (7831 CLI, 127297 CCI et 3826 mixtes).

Le tableau 12 résume les données de la littérature concernant les caractéristiques des populations CLI et CCI.

Auteurs (année)	Effectif	pT		pN+	RH+ (O + P)	SBR		Multifocalité
		≤20mm	>20mm			I/II	III	
Sastre-Garau (1995)²⁰								
CCI	10061	3534 (35%)	6527 (65%)	2371 (23,5%)	4740+4429 (47%+44%)	7122 (70,8%)	1478 (14,7%)	666 (7,5%)
CLI	726	221 (30,5%)	505 (69,5%)	160 (22%)	412+345 (56,7%+47,5%)	666 (91,7%)	20 (2,8%)	63 (9%)
Toikkanen (1997)²⁴								
CCI	1122	307 (27%)	789 (73%)	509 (53%)	np	714 (64%)	407 (36%)	np
CLI	217	65 (30%)	152 (70%)	78 (43%)	np	191 (88%)	26 (12%)	np
Mersin (2003)²⁷								
CCI	445	152 (34,2%)	293 (65,8%)	228 (51,2%)	127 (O seul) (49,7%)	-	-	np
CLI	65	19 (29,2%)	46 (70,8%)	32 (49,3%)	34 (O seul) (56,7%)	-	-	np
Paumier (2003)⁶								
CCI	2155	1106 (51,3%)	843 (39,1%)	1031 (47,8%)	1621+1304 (75,2%+60,5%)	1626 (75,5%)	529 (24,5%)	479 (22%)
CLI	217	101 (46,5%)	104 (47,9%)	101 (46,5%)	202+154 (93,1%+71%)	193 (88,9%)	8 (3,7%)	85 (39%)
Arpino (2004)⁵								
CCI	45169	22483 (51,3%)	21300 (48,7%)	18087 (42%)	36677+26672 (81,2%+60,2%)	np	np	np
CLI	4140	1826 (46,1%)	2131 (53,8%)	1661 (42,7%)	3838+2746 (92,7%+67,4%)	np	np	np

Tableau 12 : comparaison des populations selon les auteurs

5.1.2 EVALUATION PRE OPERATOIRE DE LA TAILLE ET DES MARGES TUMORALES DES CARCINOMES LOBULAIRES INFILTRANTS

5.1.2.1 Evaluation de la taille tumorale et des marges

Les caractéristiques d'infiltration de la glande mammaire propres aux carcinomes lobulaires infiltrants posent le problème de la validité du traitement conservateur. L'indication de traitement conservateur est portée, dans un premier temps, devant les constatations de l'examen clinique et du bilan d'imagerie. Dans un second temps, cette attitude thérapeutique est validée par les résultats anatomopathologiques. Ainsi, l'appréciation clinique et imagerie de la taille tumorale est déterminante pour porter l'indication du traitement conservateur.

La taille tumorale en cas de carcinome lobulaire infiltrant est difficile à évaluer en imagerie et notamment en mammographie. Ces tumeurs sont moins bien visibles et individualisées que les tumeurs canalaire infiltrantes, toujours en raison du tropisme de diffusion des CLI et de la faible réaction stromale induite par les tumeurs. Dans leur série, White et al.⁹ retrouvent un taux significativement plus important de marges atteintes et donc de nécessité de réexcision chirurgicale lorsque les tumeurs lobulaires infiltrantes se traduisent en mammographie par une distorsion architecturale, une opacité peu définie voir même lorsqu'il n'existe aucune traduction mammographie. Dans l'étude de Moore et al.⁸⁶, seule les distorsions architecturales semblent être des facteurs prédictifs de réexcision chirurgicale pour marges non saines en cas de carcinome lobulaire infiltrant.

Le mode d'infiltration, propre au carcinome lobulaire infiltrant, prédispose à l'envahissement des marges tumorales exposant ainsi les patientes aux reprises chirurgicales. Dans notre série, le taux de marges tumorales non saines (positives ou limites) initialement, c'est-à-dire au décours du premier examen anatomopathologique et sans reprise des marges réalisée, est plus élevé en cas de carcinome lobulaire infiltrant (39,2%) qu'en cas de carcinome canalaire

infiltrant (30%). Ces résultats confirment ceux d'autres études, dont certains sont résumés dans le tableau 13.

Auteurs (année)	CLI	CCI	p
Silverstein (1994) ²¹	59% (95/161)	43% (489/1138)	<0,03
White (1994) ⁹	63% (19/30)	60% (208/346)	NS
Yeatman (1995) ²³	17,5% (7/40)	6,9% (28/405)	0,018
Moore (1999) ⁸⁶	51% (24/47)	15% (22/150)	<0,05
Santiago (2005) ⁷	73% (40/55)	50% (547/1093)	0,001
Notre série	39,2% (71/181)	30% (413/1085)	NS

Tableau 13: comparaison de l'envahissement des marges initiales selon les séries

La positivité des marges expose donc à la nécessité de reprise chirurgicale mais aussi au risque de conversion du traitement conservateur en un traitement radical. Dans leur étude, Yeatman et al.²³ estiment que ce risque de conversion est 2,5 fois plus important en cas de CLI que de CCI.

Dans notre série et comme nous l'avons vu précédemment, la taille clinique est comparable entre le groupe canalaire infiltrant et lobulaire infiltrant, et la taille histologique présente une répartition non significativement différente. En revanche, en ce qui concerne l'étude de la corrélation anatomoclinique des tailles tumorales, la sous évaluation des tumeurs classées T1 est significativement plus fréquente en cas de CLI qu'en cas de CCI (20% versus 10,4% (p=0,031)). Ce résultat rejoint les données de l'étude de Paumier et al.⁶. La taille clinique semble donc plus fréquemment sous évaluée en cas de CLI qu'en cas de CCI, ce qui peut poser problème pour le traitement conservateur, basé sur l'estimation pré thérapeutique de la taille tumorale entre autre. Ceci est expliqué par les caractéristiques propres au carcinome lobulaire infiltrant qui infiltre les tissus de manière diffuse sans réaction stromale, ne

permettant pas la formation de nodules bien individualisés à l'examen clinique comme à l'imagerie⁵.

5.1.2.2 Multifocalité/ Multicentricité

Il est fréquemment associé au carcinome lobulaire infiltrant un caractère multifocal, multicentrique ou encore bilatéral en comparaison avec le carcinome canalaire infiltrant⁸⁷. Dans notre série, il existe en effet un taux plus élevé de tumeurs multifocales en cas de CLI (17,7%) qu'en cas de CCI (11,3%) ($p=0,019$). Le caractère bilatéral n'a en revanche pas été étudié dans cette série. Dans leur étude, Paumier et al.⁶ retrouvent 39% (85/217) de tumeurs multifocales en cas de CLI contre 22% (479/2155) en cas de CCI ($p<0,001$). Il en est de même dans la série de Salvadori et al.²⁶ qui retrouvent 4,5% (13/286) de tumeurs multifocales en cas de carcinome lobulaire infiltrant contre 3,6%(69/1903) en cas de carcinome canalaire infiltrant. En ce qui concerne la multifocalité ou la multicentricité, les taux constatés varient selon les auteurs de 4,5% des carcinomes lobulaires infiltrants à 10 %^{20,26-28}. Dans leur série portant sur 726 carcinomes lobulaires infiltrants, Sastre-Garau et al.²⁰ trouvent plus de tumeurs multicentriques en cas de carcinomes lobulaires infiltrants (9%) qu'en cas de carcinomes canaux infiltrants (7,5%). La différence n'est cependant pas significative entre les deux groupes.

Dans leur série portant sur 4140 CLI et 45169 CCI, Arpino et al.⁵ retrouvent un taux de carcinomes bilatéraux allant du simple au double pour les carcinomes canaux infiltrants et les carcinomes lobulaires infiltrants (respectivement 11,2% versus 20,9%, $p<0,0001$). Ils ne précisent pas cependant si ces carcinomes bilatéraux sont diagnostiqués de manière synchrone au carcinome initial. Dans la série de Sastre-Garau et al.²⁰, le taux de carcinome bilatéral synchrone au diagnostic de la tumeur initiale est estimé à 4% (28/726) en cas de CLI contre 3% (325/10061) en cas de CCI ($p=0,07$). Dans celle de du Toit et al.⁴, qui compare 171 CLI et

342 CCI, un carcinome bilatéral à été diagnostiqué dans 13% des cas de CLI et 3% des cas de CCI ($p < 0,01$).

Globalement, les données de notre série ainsi que celles de la littérature viennent conforter l'hypothèse que les tumeurs lobulaires infiltrantes sont plus fréquemment multifocales et/ou multicentriques que les tumeurs canalaire infiltrantes, même si c'est plus ou moins évident selon les études. La différence rencontrée entre les études peut être expliquée par des définitions différentes selon les séries de la multifocalité ou multicentricité. Ainsi dans notre série comme dans celles de Paumier et al.⁶ et de Sastre-Garau et al.²⁰, la définition de la multifocalité ou multicentricité est clinique alors que dans celle de Salvadori et al.²⁶ elle est anatomopathologique. Il en est de même pour le caractère bilatéral. Le problème posé par le caractère multifocal et/ou multicentrique ou encore par le caractère bilatéral est la validité du traitement conservateur dans ces situations là.

5.1.2.3 Place de l'imagerie par résonance magnétique

Nous n'avons pas pu étudier l'impact de l'imagerie par résonance magnétique sur la prise en charge de nos carcinomes lobulaires infiltrants en raison de la très faible proportion d'examen effectué en préopératoire (IRM effectuée dans seulement 10 cas de CLI et 20 cas de CCI). En effet, le recours régulier à l'IRM en pré thérapeutique en cas de carcinome lobulaire infiltrant est récent au centre René Gauducheau. L'imagerie par résonance magnétique aurait tout à fait sa place dans le bilan pré thérapeutique du carcinome lobulaire infiltrant en raison de l'absence de précision de l'examen clinique et des faiblesses de la mammographie en cas de carcinome lobulaire infiltrant. Dans l'étude de Berg et al.³⁸, l'IRM présente une sensibilité de détection de 96% en cas de carcinome canalaire infiltrant alors qu'elle est de 34% avec la mammographie. L'intérêt particulier de l'IRM en pré thérapeutique d'un carcinome lobulaire infiltrant est surtout d'améliorer l'estimation de la taille tumorale et la détection d'une

éventuelle multifocalité, multicentricité ou bilatéralité, permettant la modification du geste opératoire initialement prévu si cela s'avère nécessaire³⁵, ce pour lequel l'imagerie standard n'a pas fait preuve de son efficacité. Un certain nombre d'études ont étudié l'impact pré thérapeutique de l'IRM sur le management du carcinome lobulaire infiltrant, c'est-à-dire la proportion de patients pour lesquels les constatations de l'IRM ont modifié la prise en charge initialement prévue. Ces données sont résumées dans le tableau 14.

auteurs	Nombre de patients	impact de l'IRM (en %)
Weinstein (2001) ⁸⁸	32	50
Munot (2002) ⁸⁹	14	50
Quan (2003) ⁹⁰	59	61
Knesshaw (2003) ⁹¹	21	24
Schelfout (2004) ³⁶	26	50
Fabre Demard (2005) ³⁵	35	32

Tableau 14: impact de l'IRM en pré thérapeutique sur le prise en charge des CLI

Le problème posé par l'IRM, notamment en recours systématique, est celui des faux positifs mais aussi des prélèvements préopératoire^{6,35}. En effet, certaines lésions bénignes peuvent être à l'origine de rehaussement suspect en IRM, créant de ce fait des faux positifs³⁵. Le prélèvement préopératoire est donc indispensable afin de s'assurer de la nature histologique de la lésion. Ce dernier, en cas d'équipe formée et entraînée, peut être faits sous IRM³⁵, ou sous mammographie mais surtout sous échographie si la lésion est repérable en échographie³⁵.

5.2 RECIDIVE : SIMILARITES OU DIFFERENCES ?

Le problème que pose principalement le traitement conservateur en matière de chirurgie mammaire est celui de la récurrence et notamment celui de la récurrence locale. En effet, le contrôle local de la maladie est essentiel pour la validation d'un traitement conservateur en cancérologie. Si le traitement conservateur est validé dans certaines indications et largement répandu en cas de carcinome canalaire infiltrant^{2,59}, la question peut être posée en cas de carcinome lobulaire infiltrant. L'histologie lobulaire infiltrante expose à une difficulté clinique et imagerie d'estimation de la taille tumorale. Conséquence de cela ainsi que du mode infiltratif propre à l'histologie lobulaire infiltrante, l'obtention de marges saines est plus difficile en cas de CLI qu'en cas de CCI. De ce fait, une conversion en traitement radical est plus fréquente pour marges atteintes en cas de CCI qu'en cas de CLI⁶. La question de la récurrence après traitement conservateur s'impose donc.

5.2.1 ETAT DES LIEUX SUR LA RECIDIVE LOCALE ET CONTROLATERALE

- **Récurrence locale**

Le délai moyen de suivi des patients dans notre série était de 66 mois avec des extrémités allant de 4 à 187 mois. Le taux de récurrence locale que nous avons constaté à 3, 5 et 7 ans était de 1,2%, 5,2% et 7,8% respectivement en cas de CLI contre 3,1%, 6,3% et 7,9% respectivement en cas de CCI. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes même si ce taux est un peu inférieur en cas de CLI. Cette tendance est confirmée dans de nombreuses autres études. Les résultats de ces dernières sont résumés dans le tableau 15.

auteurs (année)	Effectif		traitement	suivi moyen	récidive locale à 5 ans		p	récidive locale à 10 ans		p
	CLI	CCI			CLI	CCI		CLI	CCI	
White (1994)⁹	30	346	conservateur	60 mois	3,3%	4,2%	NS	-	-	-
Sastre- Garau (1996)²⁰	288	5448	conservateur		9%	14%	NS	20%	22%	NS
			conservateur/ radical		9%	11%	NS	19%	18%	NS
Salvadori (1997)⁹²	286	1903	conservateur	137 mois	-	-	-	7%	7%	NS
Bouvet (1997)⁸²	74	-	conservateur	56 mois	9,8%	-	-	-	-	-
Chung (1997)⁸³	36	1116	conservateur		2,8%	2,5%	NS			
	212	2489	radical		4,3%	2,1%	NS			
Paumier (2003)⁶	217	2155	conservateur/ radical	49 mois	6,5%	12,3%	NS			
Santiago (2005)⁷	55	1093	conservateur		14%	6%	NS	18%	12%	NS
Vo (2006)⁸	84	1126	conservateur		1,4%	4,1%	NS	3,5%	8,3%	NS
notre série (2008)	181	1085	conservateur	66 mois	5,2%	6,3%	NS			

Tableau 15: comparaison des taux de récidive locale selon les auteurs en fonction de type histologique.

Il n'existe aucune différence significative en ce qui concerne le taux de récidive locale entre les groupes CCI et CLI dans les différentes études ci-dessus, et ceci que ce soit après traitement conservateur pur, tel que c'est le cas dans notre étude, ou après traitement radical. Le taux de récidive locale est également similaire entre traitement conservateur pur et traitement radical⁸³ quelque soit l'histologie. Dans la majorité des études portant sur le traitement conservateur pur, le taux de récidive locale à 5 ou 10 ans est moins important en cas de carcinome lobulaire infiltrant qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant^{8,9,20} tel que cela est le cas dans notre série. Les tumeurs lobulaires infiltrantes présentent des

caractéristiques biologiques et anatomopathologiques qui leurs confèrent un caractère moins agressif que les tumeurs canalaire infiltrantes. Le bas grade histopronostique et le taux élevé de récepteur hormonaux en sont des exemples. Ces caractéristiques participent à expliquer un taux de récurrence locale moins important en cas de carcinome lobulaire infiltrant. Dans la série de Santiago et al.⁷, on peut observer un taux de récurrence locale élevé par rapport aux autres études et aussi supérieur, que ce soit à 5 et 10 ans, dans le groupe CLI en comparaison avec le groupe CCI. Ceci peut être expliqué par des marges tumorales définitives atteintes ou limites plus fréquentes, par rapport aux autres études⁸, en cas de CLI par rapport aux CCI (27,3% en cas de CLI et 23,4% en cas de CCI). Dans leur série portant sur 74 CLI traités par traitement conservateur, Bouvet et al.⁸² retrouvent un taux de récurrence locorégionale à 5 ans beaucoup plus élevée en cas de marges non saines (atteintes ou limites) qu'en cas de marges saines (40% versus 6%). Les marges semblent donc avoir un impact sur le taux de récurrence locale sans préjuger de l'histologie. Dans notre série en effet, le taux de marges définitives atteintes ou limites est comparable entre les deux groupes comme l'est le taux de récurrence locale. Notre série est par ailleurs la deuxième en terme de plus gros effectif étudiant la récurrence locale après traitement conservateur pur après celle de Sastre-Garau et al.²⁰ qui retrouvent des résultats similaires aux notre, à savoir qu'il n'existe pas de différence significative en terme de récurrence locale entre les groupes CCI et CLI à 5 ans. On peut noter dans cette étude un taux de récurrence locale à 5 ans de 9% contre 5,2% dans notre série. La différence est certainement due à l'absence d'homogénéité en terme de traitement conservateur entre les deux études. Dans la série de Sastre-Garau et al.²⁰, sont inclus dans le terme traitement conservateur le traitement chirurgical associé à une radiothérapie mammaire tel que cela est défini dans notre série, mais aussi le traitement chirurgical seul sans radiothérapie et le traitement par radiothérapie seule.

En conclusion, le taux de récurrence locale est comparable quelque soit l'histologie, que le traitement soit radical ou conservateur. L'obtention de marges définitives saines semble être un facteur indispensable à la validité du traitement conservateur en cas de CLI comme cela est le cas en cas de CCI.

- **Récidive controlatérale**

Dans notre série, la récidive controlatérale est estimée à 2% en cas de CLI et 2,1% en cas de CCI à 5 ans. Celle-ci est donc parfaitement comparable entre les deux groupes. Dans l'étude de Santiago et al.⁷, il existe 4% de récurrence controlatérale en cas de CLI à 5 ans contre 12 % en cas de CCI. La différence en faveur des CLI n'est cependant pas significative. Vo et al.⁸ ne retrouvent pas non plus de différence significative en matière de récidive controlatérale entre les deux groupes (11,3% pour les CLI contre 11,9% pour les CCI (p=0,86)).

5.2.2 FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE

Afin de mieux comprendre et mieux prendre en charge le risque de récidive, notamment locale, nous avons étudié les facteurs de risque de récidive dans notre population globale (quelle que soit l'histologie) en analyse uni et multivariée.

5.2.2.1 Facteurs de risque de récidive locale

Dans notre série, la multifocalité apparaît être un facteur de risque de récidive locale en analyse univariée, et ce quelque soit le type histologique. Il en est de même pour le grade histopronostique élevé et les marges tumorales non saines. La positivité des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone est, quant à elle, un facteur protecteur vis-à-

vis de la récurrence locale en analyse univariée. En analyse multivariée, seules la positivité des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et la présence de marges définitives non saines sont des facteurs de récurrence locale indépendants dans notre étude. L'obtention de marges définitives saines est indispensable en vue d'un contrôle local optimum de la maladie, et ce quelle que soit l'histologie et les autres paramètres tumoraux. La présence d'un taux significativement plus important de récepteurs hormonaux positifs en cas de carcinome lobulaire infiltrant joue donc un rôle protecteur vis-à-vis de la récurrence locale en cas de CLI (notamment par la sensibilité à l'hormonothérapie que cela implique). La multifocalité, dont est souvent caractérisé le carcinome lobulaire infiltrant, n'est en revanche pas un facteur de risque indépendant de récurrence locale. Ainsi, lorsque l'on a un carcinome infiltrant multifocal avec récepteurs hormonaux positifs, et que la taille tumorale confrontée au volume mammaire permet un traitement conservateur avec marges saines, le risque de récurrence locale n'est pas plus important que pour un carcinome unifocal, et ce que l'histologie soit lobulaire ou canalaire. Il est surtout important de noter que l'histologie lobulaire ne constitue pas, dans notre étude, un facteur de risque de récurrence locale que ce soit en analyse univariée ou multivariée. La taille tumorale ainsi que l'envahissement ganglionnaire ne sont pas non plus des facteurs de risque significatifs en analyse uni ou multivariée.

Dans la série de Bouvet et al.⁸², qui étudie 74 CLI après traitement conservateur pur, la négativité des marges tumorales est significativement liée à une meilleure survie sans récurrence. Dans celle de Mersin et al.²⁷, qui porte sur 65 CLI et 445 CCI traités par mastectomie exclusive, les facteurs pronostiques indépendants en analyse multivariée sont la taille tumorale supérieure à 2 cm (HR 1,6 p=0,03), l'envahissement ganglionnaire (HR 2,7 p=0,0001) et l'âge inférieur à 40 ans (HR 2,5 p=0,00001). Le type histologique n'est toujours pas, dans cette étude, un facteur pronostique de récurrence en analyse uni ou multivariée.

En conclusion, le principal facteur de risque de récurrence locale pour les carcinomes infiltrants est l'atteinte des marges définitives. L'histologie lobulaire infiltrante n'est pas en soit un facteur de risque de récurrence locale. La présence de récepteurs hormonaux positifs est un facteur protecteur vis-à-vis de la récurrence locale en cas de carcinome infiltrant. Les carcinomes lobulaires infiltrants sont connus pour leur taux important de récepteurs hormonaux positifs, ce qui leur confère une plus grande hormonosensibilité et donc diminue le risque de récurrence locale de cette histologie. Ceci permet d'expliquer les taux de récurrence locale inférieurs constatés dans les différentes études en cas de carcinome lobulaire infiltrant^{6,8,9,20}

5.2.2.2 Facteurs de risque de récurrence controlatérale et globale

En matière de récurrence controlatérale, le seul facteur, protecteur de surcroît, qui ressort en analyse uni et multivariée, est le statut positif des récepteurs hormonaux aux oestrogènes. Cette caractéristique est favorable à l'histologie lobulaire en raison des caractéristiques histologiques développées ci-dessus. Dans cette situation, et ce de manière tout à fait logique, le statut des marges définitives n'a aucun rôle protecteur ou non. Enfin, en matière de récurrence controlatérale, le type histologique ne constitue pas un facteur de risque.

En matière de récurrence globale, les facteurs de risque de récurrence sont comparables à ceux retrouvés pour la récurrence locale. La présence de récepteurs hormonaux positifs aux oestrogènes reste bien sûr un facteur favorable indépendant en analyse multivariée, tandis que la présence de marges définitives non saines reste un facteur de risque de récurrence en analyse univariée mais à la limite de la significativité en analyse multivariée. L'histologie, de manière tout à fait logique au vu des résultats exposés précédemment, ne constitue pas un facteur de risque en cas de récurrence globale.

En conclusion, l'histologie lobulaire infiltrante n'est pas un facteur de risque de récurrence controlatérale ou globale comme cela était le cas pour la récurrence locale. Le statut des marges définitives n'intervient pas en cas de récurrence controlatérale mais reste un facteur de risque de récurrence en cas de récurrence globale uniquement en analyse univariée (du fait de l'inclusion de la récurrence locale dans le terme récurrence globale). L'hormonosensibilité des carcinomes lobulaires infiltrants leur est favorable quel que soit le type de récurrence.

5.3 EVOLUTION ET PRONOSTIC ULTERIEUR : SIMILARITE OU DIFFERENCE ?

Il a été démontré précédemment qu'il n'existait pas plus de risque de récurrence locale après traitement conservateur en cas de carcinome lobulaire infiltrant qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant. Il a été également démontré que l'histologie lobulaire infiltrante n'était pas, en soit, un facteur de risque de récurrence. Afin de parvenir à une conclusion quant à la validité du traitement conservateur en cas de carcinome lobulaire infiltrant, il était nécessaire d'aborder la question de l'évolution et du pronostic ultérieur après une telle prise en charge.

5.3.1 SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE

5.3.1.1 Survie globale

Le délai moyen de suivi de notre population est de 5,6 années Il n'est pas retrouvé dans notre série de différence significative en terme de survie globale entre les deux groupes CLI et CCI. Même s'il n'existe pas de différence significative, les CLI bénéficient d'une survie plus élevée que les CCI. Ces données sont illustrées par les courbes de survie globale (Figure 5).

La survie globale a été étudiée dans d'autres études. Les résultats sont résumés dans le tableau 16.

auteurs (année)	Effectif		traitement	médiante de suivie	survie à 5 ans (%)		p	survie à 10 ans (%)		p
	CLI	CCI			CLI	CCI		CLI	CCI	
Chung (1997) ⁸³	212	2489	radical	60 mois	74	73	0,9			
	36	1116	conservateur		89	88	0,1			
Sastre Garau (1995) ²⁰	288	5448	radical/ conservateur	82 mois	87	82	NS	67	65	NS
			conservateur		89	83	NS	69	70	NS
Toikkanen (1997) ²⁴	217	1121	radical/ conservateur		71	57	0,01	47	41	0,001
Mersin (2003) ²⁷	65	445	radical	44 mois	94	90	0,8			
Arpino (2004) ⁵	4140	45169	radical/ conservateur	87 mois	85,6	84,1	0,64			
Santiago (2005) ⁷	55	1093	conservateur	8,7 ans	92	90	NS	85	79	NS
Vo (2006) ⁸	84	1126	conservateur		96,3	96	NS	81	85,3	NS
Jayasinghe (2007) ²⁸	30	277	radical/ conservateur					84	69	0,073
notre série (2008)	181	1085	conservateur	66 mois	98,1	94,5	NS			

Tableau 16: comparaison des survies globales entre CCI et CLI en fonction des auteurs

Ces différentes études ont comparé les survies globales entre les carcinomes canauxiers infiltrants et les carcinomes lobulaires infiltrants, et ce en fonction des traitements appliqués. Il n'est retrouvé dans aucune étude une survie globale significativement moindre en cas de

carcinome lobulaire infiltrant, que ce soit à 5 et 10 ans. Mersin et al.²⁷ ainsi que Chung et al.⁸³ ont retrouvé des survies globales semblables entre les deux groupes après traitement radical. En ce qui concerne la survie globale après traitement conservateur pur, les taux retrouvés à 5 ans sont semblables pour les CCI et CLI dans la plupart des études^{7,8,83}. Dans l'étude de Sastre-Garau et al.²⁰, la survie à 5 ans après traitement conservateur pur est supérieure en cas de CLI (89% versus 83% en cas de CCI) mais la différence n'est pas significative. La survie globale a aussi été comparée de manière générale après traitement radical ou conservateur. Cette dernière n'est pas significativement différente entre les deux groupes^{5,20}, que ce soit à 5 ou 10 ans, même si elle est globalement un peu supérieure en cas de CLI²⁸. Une seule étude²⁴ a retrouvé une survie à 5 et 10 ans significativement plus élevée en cas de carcinome lobulaire infiltrant. Comparant 217 carcinomes lobulaires infiltrants et 1121 carcinomes canaux infiltrants après traitement soit conservateur, soit radical, Toikkanen et al.²⁴ retrouvent une survie à 5 ans de 71% et 57% respectivement pour les CLI et les CCI ainsi qu'une survie à 10 ans de 47% et 41% respectivement pour les CLI et CCI (p=0,001). Leurs survies corrigées sont également significativement plus élevées en faveur des CLI à 5 et 10 ans (78% pour les CLI et 63% pour les CCI à 5 ans, 62% et 52% à 10 ans (p=0,0004)). Dans leur série, Sastre-Garau et al.²⁰ ont étudié les facteurs pronostiques de survie dans leur population globale. Il ressort en analyse multivariée que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique, l'âge et positivité des récepteurs hormonaux sont autant de facteurs pronostiques intervenant dans la survie des patientes. Un taux de positivité des récepteurs hormonaux plus élevé, une tendance à un grade histopronostique plus bas ainsi qu'un envahissement ganglionnaire massif moindre sont là aussi autant de facteurs pronostiques favorables en cas de carcinome lobulaire infiltrant en comparaison avec le carcinome canalaire infiltrant. Les tumeurs lobulaires infiltrantes exprimeraient également moins souvent les protéines *erbB-2* et p53 oncogènes²⁴. Tout cela tend à prouver que les tumeurs lobulaires

infiltrantes sont biologiquement moins agressives que les tumeurs canalaire infiltrantes, ce qui peut avoir un impact sur la survie.

Les résultats de l'étude de la survie globale dans notre série ainsi que dans la littérature renforcent la validité du traitement conservateur dans la prise en charge des carcinomes lobulaires infiltrants étant donné qu'elle ne montre pas d'impact négatif d'un tel traitement en terme de survie globale en comparaison avec le carcinome canalaire infiltrant.

5.3.1.2 Survie sans récurrence

Comme il n'est retrouvé aucune différence significative entre les groupes CCI et CLI en matière de récurrence locale, controlatérale ou globale, nous ne trouvons aucune différence significative en matière de survie sans récurrence locale ou globale. Dans leur série étudiant 84 CLI et 1126 CCI après traitement conservateur pur, VO et al.⁸ ne retrouvent pas de différence significative en terme de survie sans maladie. Il en est de même dans l'étude de Sastre-Garau et al.²⁰ qui comparent 480 CLI et 6497 CCI après traitement conservateur, que celui-ci soit une radiothérapie seule (21,5% des CLI et 20% des CCI), une chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie post opératoire (41,5% des CLI et 42% des CCI) ou encore une chirurgie conservatrice seule (3,5% des CLI et 5,5% des CCI). On retrouve la même tendance dans l'étude de Arpino et al.⁵ qui comparent 4140 CLI et 45169 CCI après traitement conservateur ou radical avec un suivi moyen de 87 mois. Leur survie sans maladie est de 85,7% en cas de CLI et de 83,5% en cas de CCI à 5 ans ($p=0,13$). Il existe une étude²¹ retrouvant une survie sans maladie significativement supérieure en cas de carcinome lobulaire infiltrant après traitement conservateur ($p<0,03$). Dans cette même étude, un nombre trop faible d'évènement (2 décès uniquement dans le groupe de 65 CLI) rend difficile l'interprétation de la significativité précédemment retrouvée d'après les auteurs. Les données de notre série viennent donc confirmer les données de la littérature avec une survie sans maladie comparable

entre les groupes lobulaires infiltrants et canaux infiltrants, et ceci que le traitement soit conservateur pur ou non. Cette donnée participe encore à la validité du traitement conservateur pur en cas de carcinome lobulaire infiltrant.

5.3.2 INTERET DES TRAITEMENT SYSTEMIQUES ADJUVANTS

5.3.2.1 Place de la chimiothérapie

Ne prenant en compte uniquement les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur pur, il ne nous a pas été possible d'évaluer dans notre série l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les tumeurs lobulaires infiltrantes et de le comparer à celui sur les tumeurs canaux infiltrantes. En effet, les tumeurs lobulaires infiltrantes éligibles à la chimiothérapie néoadjuvante mais n'ayant pas répondu suffisamment pour permettre un traitement conservateur ne sont pas incluses dans notre étude.

L'étude de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante est cependant intéressante car elle permet une mesure concrète de l'effet de cette thérapeutique et donc de pouvoir évaluer son impact lors de la prise en charge des tumeurs du sein. Un certain nombre d'études a évalué l'effet de ce traitement systémique néoadjuvant dans le cas de tumeurs lobulaires infiltrantes en le comparant à celui des tumeurs canaux infiltrantes^{25,93,94}. Dans leur série portant sur 26 CLI et 101 CCI traités par chimiothérapie néoadjuvante, Cocquyt et al.⁹³ retrouvent une réponse globale de 50% pour les CLI contre 75% pour les CCI ($p=0,015$) et une réponse histologique complète de 15% pour les CCI alors qu'il n'y en a aucune pour les CLI ($p=0,0066$). Dans le même ordre d'idée, Cristofanilli et al.²⁵ ont comparé 122 CLI et 912 CCI avec chimiothérapie néoadjuvante. Les patientes du groupe CLI répondaient significativement moins bien en terme de réponse histologique complète que celles du groupe CCI (3% versus 15% $p<0,001$). Les résultats sont comparables dans la série de Tubiana-Hulin

et al.⁹⁴ portant sur 118 CLI et 742 CCI où seulement 1% des CLI a présenté une réponse histologique complète contre 9% des CCI ($p=0,002$). Dans toutes ces études, les carcinomes lobulaires présentaient les caractéristiques suivantes : grade histopronostique inférieur et taux de positivité des récepteurs hormonaux supérieur en comparaison avec les CCI. Ces caractéristiques seraient selon certains auteurs associées à une moins bonne sensibilité et donc moins bonne réponse à la chimiothérapie^{25,94}. En conclusion, l'histologie lobulaire infiltrante est moins sensible à la chimiothérapie néoadjuvante que l'histologie canalaire infiltrante. En conséquence, outre le fait que ces tumeurs sont plus souvent multifocales ou multicentriques ou que leurs marges initiales sont souvent positives, les tumeurs lobulaires infiltrantes nécessitent plus fréquemment un recours au traitement radical que les tumeurs canalaire infiltrantes car elles bénéficient moins de la fonte tumorale attendue après chimiothérapie néoadjuvante⁹³.

Dans notre série, seulement 36,2% (65/181) des patientes atteintes d'un CLI ont bénéficié d'une chimiothérapie contre 52,9% (574/1085) en cas de carcinome canalaire infiltrant ($p=0,0001$). Les indications de chimiothérapie pour les CLI étant posées suivant les mêmes protocoles que pour les CCI, le taux significativement inférieur de chimiothérapie en cas de CLI peut être expliqué par les caractéristiques tumorales favorables des CLI comme la tendance au bas grade, le faible taux de récepteurs hormonaux négatifs ou encore la plus faible proportion de patient N+. La proportion de chimiothérapie néoadjuvante en cas de CLI est, ce qui était attendu, moins importante qu'en cas de CCI (5,5% contre 10,5%), même si cette différence n'est pas significative ($p=0,508$). D'autres études ont précisé leur taux de chimiothérapie sans faire ressortir le taux de chimiothérapie néoadjuvante. Dans toutes^{5,7,8} sauf une²⁰, le groupe CCI bénéficiait significativement plus fréquemment de chimiothérapie dans leur prise en charge. Dans leur série, Sastre-Garau et al.²⁰ retrouve un taux similaire de chimiothérapie entre les deux groupes.

Dans notre série, il n'existe pas de différence significative en terme de survie globale après chimiothérapie entre les deux groupes, même si les survies sont supérieures en cas de CLI qu'en cas de CCI. Ces résultats sont illustrés par la figure 10. La chimiothérapie protégerait donc, dans notre étude, et de façon similaire, les deux groupes contre le risque de décès.

Nous avons par ailleurs étudié la survie en fonction de l'histologie pour les patientes présentant un envahissement ganglionnaire. Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes. Partant du principe que dans notre série toutes les patientes avec envahissement ganglionnaire avaient une indication à la chimiothérapie adjuvante, on peut en conclure que la chimiothérapie protégerait autant les patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant que celles atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant contre le risque de décès par métastase.

Malgré leur moins bonne sensibilité à la chimiothérapie néoadjuvante, les tumeurs lobulaires infiltrantes ont un pronostic en terme de survie comparable aux tumeurs canalaire infiltrantes après chimiothérapie et bénéficient donc de la chimiothérapie en terme de risque de décès, notamment par métastase. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans les études citées précédemment^{25,93}.

5.3.2.2 Place de l'hormonothérapie

Le carcinome lobulaire infiltrant, comme nous l'avons vu précédemment, survient volontiers sur un terrain particulier qui est celui de la femme ménopausée. Nous avons vu également qu'il présente plus fréquemment que le CCI des récepteurs hormonaux positifs en histologie. Tout cela nous mène à penser qu'il pourrait être particulièrement hormonosensible.

Dans notre série, 76,8% des CLI ont bénéficié d'une hormonothérapie en traitement adjuvant. C'est significativement plus qu'en cas de CCI où on compte 63,1% de patientes bénéficiant d'une hormonothérapie adjuvante ($p=0,004$). Ceci s'explique aisément par le fait qu'il y a

significativement plus de récepteurs hormonaux positifs pour les CLI que pour les CCI dans notre série. La survie globale chez les patientes atteintes d'un CLI après hormonothérapie est de 98,45% à 3, 5 et 7 ans. En cas de CCI, celle-ci significativement moindre avec une survie de 97,5%, 95,10% et de 89,7% respectivement à 3, 5 et 7 ans. Ces résultats sont illustrés par la Figure 11.

Dans la littérature, peu d'études ne retrouvent pas d'efficacité supérieure en cas de CLI par rapport aux CCI^{95,96}. Ces études sont de petites envergures et les résultats rapportés ne sont pas significatifs. Dans leur étude de grande envergure portant sur 415 CLI et 2901 CCI suivi sur plus de 25 ans, Rakha et al.⁹⁷ retrouvent une réponse significativement meilleure des CLI à l'hormonothérapie (en comparaison avec les CCI). Dans cette même série, l'hormonothérapie est un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique et l'intervalle sans maladie en cas de CLI (hazards ratio 0,32, 95% CI [0,17-0,6], $p < 0,001$). La sensibilité des CLI à l'hormonothérapie est également confirmée dans d'autres études^{4,94}. Certaines études avancent même le fait que l'hormonothérapie néoadjuvante pourrait être un bon compromis en cas de CLI pour pallier à une sensibilité médiocre de ce type histologique à la chimiothérapie néoadjuvante^{25,94}. Des études complémentaires sur ce sujet seraient bien sûr nécessaires pour valider une telle stratégie.

Nous pouvons donc conclure que l'hormonothérapie a toute sa place dans le traitement adjuvant d'un carcinome lobulaire infiltrant qui y est particulièrement sensible. L'hormonothérapie joue un rôle significativement plus important en terme d'amélioration de la survie en cas de CLI qu'en cas de CCI. La place de l'hormonothérapie néoadjuvante est à explorer par des études complémentaires mais semble constituer une voie de recherche prometteuse.

5.3.3 EVOLUTION ET TROPISME METASTATIQUE

Dans notre série, 12,4% (135/1085) des patientes atteintes d'un CCI et 8,3% (15/181) ont présenté une évolution métastatique. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,135$). D'autres séries ne retrouvent pas de différence significative en terme d'évolution métastatique^{4,30,97} mais des taux bien supérieurs au notre. Dans leur étude, du Toit et al.⁴ retrouvent 39% (67/171) d'évolution métastatique en cas de CLI contre 34% (115/342) en cas de CCI. Le délai moyen de suivi de leur population est comparable au notre (64 mois) mais aucun de leur patient n'a bénéficié de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante dans leur prise en charge. Dans l'étude de Harris et al.³⁰, il est retrouvé 41%(56/135) d'évolution métastatique en cas de CLI contre 37% (309/831) en cas de CCI. Dans cette dernière étude, il est inclus dans l'évolution métastatique la récurrence locale, ce qui augmente significativement le taux. Enfin, dans l'étude de Rakha et al.⁹⁷, il est retrouvé 28% (113/415) d'évolution métastatique en cas de CLI et 27,2% (769/2901) en cas de CCI. La différence n'est encore une fois non significative mais les patientes ont été suivies sur plus de 25 ans, ce qui peut expliquer un taux d'évolution métastatique supérieur à celui que nous avons constaté dans notre série.

Selon Ferlicot et al.²⁹, les tumeurs lobulaires infiltrantes seraient caractérisées par une tendance aux métastases multiples. Les tumeurs lobulaires infiltrantes sont faites de petites cellules non cohésives infiltrant le stroma de façon diffuse. Cette absence de cohésion des cellules lobulaires infiltrantes est due à l'absence d'E-cadhérine, glycoprotéine extramembranaire qui assure la cohésion entre les cellules. L'altération de l'expression tumorale de l'E-cadherine dans le cancer du sein peut jouer un rôle dans l'invasion tumorale par plus d'un mécanisme. La réduction ou l'absence d'expression d'E-cadherine (carcinome lobulaire infiltrant surtout et carcinome canalaire infiltrant E-cadherine négatif) permettrait, par une moins bonne cohésion cellulaire, aux cellules tumorales de se détacher et de migrer

dans le stroma et en intra vasculaire. A l'inverse, la persistance d'E-cadherine sur les cellules tumorales ayant migré dans la circulation vasculaire (carcinome canalaire infiltrant) favoriserait la formation d'embolies vasculaires tumoraux⁵⁰.

Les tumeurs lobulaires infiltrantes sont en effet caractérisées par l'absence de cette protéine codée par un gène situé sur le chromosome 16q22. Ainsi dans la série de Ferlicot et al.²⁹ portant sur 96 CLI et 2749 CCI, elle est absente dans 88% des cas et significativement diminuée dans 3% des cas. Les cellules ainsi non cohésives ont une mobilité accrue et une tendance à migrer dans le stroma et en intra vasculaire. Tout ceci explique la tendance des tumeurs lobulaires infiltrantes aux métastases multiples.

Concernant la comparaison des sites métastatiques, de nombreuses séries rapportent le fait que les tumeurs lobulaires infiltrantes métastaserait plus à l'os et au péritoine^{4,29,30,97} tandis que les tumeurs canalaire infiltrantes auraient plus d'affinité pour le système respiratoire^{4,29,30,97}. Dans notre série, les tumeurs lobulaires infiltrantes métastasent significativement plus à l'ovaire que les tumeurs canalaire infiltrantes (tableau 5), mais aussi au péritoine et à la peau sans différence significative. Les tumeurs canalaire infiltrantes, quant à elles, métastasent plus au poumon et au foie mais là encore, la différence n'est pas significative.

Malgré la tendance métastatique particulière des tumeurs lobulaires infiltrantes, nous avons vu précédemment que la survie globale est comparable entre les CCI et les CLI. Dans notre série, nous n'avons pas non plus montré de différence significative en ce qui concerne la survie globale sans métastase entre les CLI et les CCI (Figure 12). Dans leur série, du Toit et al.⁴ retrouvent, quant à eux, une survie significativement plus longue après métastase chez les patients présentant un CLI que chez les patients présentant un CCI. Dans cette même série, les patients présentant une évolution métastatique bénéficiaient d'une hormonothérapie adjuvante avec une meilleure sensibilité dans le groupe lobulaire infiltrant ($p < 0,05$) par rapport au

groupe canalaire infiltrant. Ceci s'explique par un taux de récepteurs hormonaux positifs supérieur et donc une meilleure sensibilité à l'hormonothérapie en cas de tumeurs lobulaires infiltrantes.

En conclusion, le carcinome lobulaire infiltrant ne métastase pas plus que le carcinome canalaire infiltrant mais il a plus tendance aux métastases multiples. La survie globale ou sans métastase n'en est pas affectée. L'hormonothérapie palliative semble être une option à envisager en cas de carcinome lobulaire d'évolution métastatique.

6 CONCLUSION

Le carcinome lobulaire infiltrant est un carcinome particulier par sa présentation clinique, imagerie, histologique et ses caractéristiques biologiques. Il a tendance à être multifocal ou bilatéral et est difficile à définir à la palpation clinique ou en mammographie. Il en résulte notamment une plus grande difficulté pour l'obtention de marges saines nécessitant le recours plus fréquent au traitement radical qu'en cas de carcinome canalaire infiltrant. Néanmoins, certaines caractéristiques histologiques et biologiques en font une tumeur biologiquement moins agressive que les tumeurs canalaire infiltrantes. L'IRM est un complément de la mammographie particulièrement utile dans l'évaluation du diagnostic, de la taille et des limites tumorales, ainsi que de la multifocalité en cas de CLI.

Les données de notre étude et de la littérature ne retrouvent aucune différence significative en matière de récurrence locale, de survie globale ou de survie sans récurrence entre les carcinome lobulaires infiltrants et canalaire infiltrants après traitement conservateur. Ces résultats sont par ailleurs comparables quel que soit le traitement ou l'histologie. L'histologie lobulaire n'est donc pas un facteur de mauvais pronostic en cas de traitement conservateur à partir du moment où sont respectés les mêmes critères d'indication du traitement conservateur pour les CLI que pour les CCI. Les critères pronostiques, appliqués au CCI, peuvent être appliqués au CLI. La chimiothérapie, bien que moins efficace en cas de CLI en situation néoadjuvante, est un facteur protecteur vis-à-vis du décès par métastase équivalent en cas de CLI qu'en cas de CCI. L'hormonothérapie quant à elle a un effet particulièrement bénéfique en cas d'histologie lobulaire infiltrante.

A stade équivalent, le traitement conservateur peut donc être utilisé pour la prise en charge d'un carcinome lobulaire infiltrant, avec des perspectives de résultats équivalentes en terme de récurrence, de survie globale ou sans maladie qu'en cas de CCI. Il n'existe à ce jour aucun argument pour baser l'indication des traitements conservateurs sur la nature lobulaire ou

canalaire du carcinome infiltrant mammaire. D'autres études prospectives et randomisées seraient nécessaires pour valider cette stratégie.

7 REFERENCES

1. Hill C, Doyon F. Epidémiologie du cancer du sein. In Classe Descamps Cancer du sein. p 9-14. Arnette ed. Rueil-Malmaison, 2007.
2. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;**28**(3):289-94.
3. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;**333**(22):1444-55.
4. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, et al. 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**(3):251-7.
5. 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):R149-56.
6. Paumier A, Sagan C, Campion L, et al. [Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;**32**(6):529-34.
7. Santiago RJ, Harris EE, Qin L, Hwang WT, Solin LJ. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 2005;**103**(12):2447-54.
8. Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M, et al. Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *Am J Surg* 2006;**192**(4):552-5.
9. White JR, Gustafson GS, Wimbish K, et al. Conservative surgery and radiation therapy for infiltrating lobular carcinoma of the breast. The role of preoperative mammograms in guiding treatment. *Cancer* 1994;**74**(2):640-7.
10. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg* 2005;**242**(2):281-9.
11. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000;**88**(11):2561-9.
12. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003;**106**(6):961-4.

13. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *Jama* 2003;**289**(11):1421-4.
14. Anderson WF, Chu KC, Chang S, Sherman ME. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;**13**(7):1128-35.
15. Biglia N, Mariani L, Sgro L, Mininanni P, Moggio G, Sismondi P. Increased incidence of lobular breast cancer in women treated with hormone replacement therapy: implications for diagnosis, surgical and medical treatment. *Endocr Relat Cancer* 2007;**14**(3):549-67.
16. Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer* 2008;**122**(4):936-41.
17. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65-79 years of age. *Int J Cancer* 2003;**107**(4):647-51.
18. Ashikari R, Huvos AG, Urban JA, Robbins GF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1973;**31**(1):110-6.
19. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;**101**(1):51-7.
20. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer* 1996;**77**(1):113-20.
21. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994;**73**(6):1673-7.
22. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg* 1998;**186**(4):416-22.
23. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995;**222**(4):549-59; discussion 559-61.
24. Toikkanen S, Pylkkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long-term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer* 1997;**76**(9):1234-40.
25. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;**23**(1):41-8.
26. Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, Saccozzi R, Rilke F. Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg* 1997;**84**(1):106-9.

27. Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 2003;**29**(4):390-5.
28. Jayasinghe UW, Bilous AM, Boyages J. Is survival from infiltrating lobular carcinoma of the breast different from that of infiltrating ductal carcinoma? *Breast J* 2007;**13**(5):479-85.
29. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004;**40**(3):336-41.
30. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;**50**(1):23-30.
31. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1991;**178**(1):149-54.
32. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 1992;**185**(3):705-8.
33. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**161**(5):957-60.
34. Ohta T, Tsujimoto F, Nakajima Y, Fukuda M, Takag M. Ultrasonographic findings of invasive lobular carcinoma differentiation of invasive lobular carcinoma from invasive ductal carcinoma by ultrasonography. *Breast Cancer* 2005;**12**(4):304-11.
35. 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;**86**(9 Pt 1):1027-34.
36. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 2004;**14**(7):1209-16.
37. Yeh ED, Slanetz PJ, Edmister WB, Talele A, Monticciolo D, Kopans DB. Invasive lobular carcinoma: spectrum of enhancement and morphology on magnetic resonance imaging. *Breast J* 2003;**9**(1):13-8.
38. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;**233**(3):830-49.
39. Tardivon A. Imagerie et cancers du sein. In Classe Descamps Cancer du sein. p 20-33. Arnette ed. Rueil-Malmaison, 2007.
40. Tavassoli F, Devilee P. Tumours of the breast and female genital organs. Pathology and genetics. World Health Organisation Classification of tumours. IARC presse ed. Lyon, 2003.

41. DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol* 1990;**14**(1):12-23.
42. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology* 1982;**6**(2):149-61.
43. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 1979;**3**(6):467-88.
44. Sinha PS, Bendall S, Bates T. Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast have the same prognostic significance as for ductal cancers? *Eur J Surg Oncol* 2000;**26**(8):733-7.
45. Sadler GP, McGee S, Dallimore NS, et al. Role of fine-needle aspiration cytology and needle-core biopsy in the diagnosis of lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1994;**81**(9):1315-7.
46. Zhao H, Langerod A, Ji Y, et al. Different gene expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell* 2004;**15**(6):2523-36.
47. Korkola JE, DeVries S, Fridlyand J, et al. Differentiation of lobular versus ductal breast carcinomas by expression microarray analysis. *Cancer Res* 2003;**63**(21):7167-75.
48. Cleton-Jansen AM. E-cadherin and loss of heterozygosity at chromosome 16 in breast carcinogenesis: different genetic pathways in ductal and lobular breast cancer? *Breast Cancer Res* 2002;**4**(1):5-8.
49. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007;**8**(1):55-62.
50. Gupta A, Deshpande CG, Badve S. Role of E-cadherins in development of lymphatic tumor emboli. *Cancer* 2003;**97**(9):2341-7.
51. Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res* 2001;**3**(5):289-93.
52. Siitonen SM, Kononen JT, Helin HJ, Rantala IS, Holli KA, Isola JJ. Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1996;**105**(4):394-402.
53. Huiping C, Sigurgeirsdottir JR, Jonasson JG, et al. Chromosome alterations and E-cadherin gene mutations in human lobular breast cancer. *Br J Cancer* 1999;**81**(7):1103-10.
54. Bukholm IK, Nesland JM, Borresen-Dale AL. Re-expression of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin, but not of gamma-catenin, in metastatic tissue from breast cancer patients [seecomments]. *J Pathol* 2000;**190**(1):15-9.

55. Amalric R, Clement R, Santamaria F, et al. [Curative radiotherapy with hope of saving the breast in operable breast cancers 403 cases with 5-year survival]. *Bull Cancer* 1976;**63**(2):239-48.
56. Fisher B. United States trials of conservative surgery. *World J Surg* 1977;**1**(3):327-30.
57. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer: a trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *World J Surg* 1977;**1**(3):324-6.
58. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**(16):1227-32.
59. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;**97**(19):1407-27.
60. Classe J, Verhaeghe J, Catala L, Dravet F, Descamps P. Chirurgie curative du cancer du sein. In Classe Descamps le Cancer du sein. p 61-70. Arnette ed. Rueil-Malmaison, 2007.
61. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**(16):1233-41.
62. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;**15**(3):963-8.
63. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005;**104**(1):20-9.
64. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**57**(4):979-85.
65. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**(5):1005-15.
66. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;**100**(9):1823-32.
67. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;**97**(4):926-33.
68. Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer* 2005;**5**(6):425-38.

69. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;**18**(8):1668-75.
70. Mauriac L. [Standards, Options and Recommendations for non metastatic breast cancer patients]. *Bull Cancer* 2002;**89**(2):207-24.
71. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;**237**(1):26-34.
72. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002;**236**(3):295-302; discussion 302-3.
73. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002;**9**(3):228-34.
74. Curran D, van Dongen JP, Aaronson NK, et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Co-operative Group (BCCG). *Eur J Cancer* 1998;**34**(3):307-14.
75. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992;**69**(7):1729-38.
76. Temple WJ, Russell ML, Parsons LL, et al. Conservation surgery for breast cancer as the preferred choice: a prospective analysis. *J Clin Oncol* 2006;**24**(21):3367-73.
77. Janz NK, Wren PA, Copeland LA, Lowery JC, Goldfarb SL, Wilkins EG. Patient-physician concordance: preferences, perceptions, and factors influencing the breast cancer surgical decision. *J Clin Oncol* 2004;**22**(15):3091-8.
78. Roché H. Traitements systémiques des cancers du sein: Chimiothérapie et Biothérapie en situation adjuvante et métastatique. In Classe Descamps Cancer du sein. p 118-124. Arnette ed. Rueil-Malmaison, 2007.
79. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. In Classe Descamps Cancer du sein. p 125-33. Arnette ed. Rueil-Malmaison, 2007.
80. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;**25**(5):486-92.

81. Morrow M, Keeney K, Scholtens D, Wei J, Steel J, Khan SA. Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. *Cancer* 2006;**106**(12):2563-8.
82. Bouvet M, Ollila DW, Hunt KK, et al. Role of conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Ann Surg Oncol* 1997;**4**(8):650-4.
83. Chung MA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. Optimal surgical treatment of invasive lobular carcinoma of the breast. *Ann Surg Oncol* 1997;**4**(7):545-50.
84. Leonard CE, Philpott P, Shapiro H, et al. Clinical observations of axillary involvement for tubular, lobular, and ductal carcinomas of the breast. *J Surg Oncol* 1999;**70**(1):13-20.
85. Lavoue V, Graesslin O, Classe JM, Fondrinier E, Angibeau H, Leveque J. Management of lobular neoplasia diagnosed by core needle biopsy: study of 52 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast* 2007;**16**(5):533-9.
86. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000;**231**(6):877-82.
87. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982;**91**(2):234-40.
88. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2001;**176**(2):399-406.
89. Munot K, Dall B, Achuthan R, Parkin G, Lane S, Horgan K. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002;**89**(10):1296-301.
90. Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**(9):1048-53.
91. Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;**29**(1):32-7.
92. Salvadori B, Greco M, Conti AR. [Surgical treatment of minimal breast carcinoma]. *Tumori* 1979;**65**(3):279-88.
93. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;**29**(4):361-7.
94. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 2006;**17**(8):1228-33.

95. Jirstrom K, Ryden L, Anagnostaki L, et al. Pathology parameters and adjuvant tamoxifen response in a randomised premenopausal breast cancer trial. *J Clin Pathol* 2005;**58**(11):1135-42.
96. Smith DB, Howell A, Wagstaff J. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: response to endocrine therapy and survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;**23**(7):979-82.
97. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer* 2008;**44**(1):73-83.

8 ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM

TX	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Tumeur primitive non palpable
Tis	Carcinome in situ
Tis(DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis(LCIS)	Carcinome lobulaire in situ
Tis(Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable Note : une maladie de Paget avec une tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	Microinvasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur $> 0,1$ cm et $\leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur $> 0,5$ cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	Tumeur ≥ 5 cm
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Oédème, « peau d'orange », ulcération cutané, nodules de perméation homolatéraux
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire du sein
NX	Appréciation impossible de l'envahissement ganglionnaire (exérèse antérieure par ex)
N0	Absence de ganglion palpable
N1	Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies axillaires palpables
N2a	Ganglions axillaires homolatéraux fixés
N2b	Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
N3	Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou sus claviculaires présents (avec ou sans la présence d'adénopathies axillaires ou mammaires internes)
N3a	Ganglions sous claviculaires et axillaires homolatéraux suspects
N3b	Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
N3c	Ganglions sous-claviculaires homolatéraux suspects
MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

NOM : de Blay de Gaïx

PRENOM : Pascaline

Titre de Thèse : Validation du traitement chirurgical conservateur du carcinome lobulaire infiltrant comparé au carcinome canalaire infiltrant. Etude portant sur une série de 181 carcinomes lobulaires infiltrants et 1085 carcinomes canauxaires infiltrants pris en charge par traitement conservateur pur au CRLCC Nantes-Atlantique.

Résumé :

Objectif : le but de notre étude était de faire le point sur la validation du traitement chirurgical conservateur en cas de CLI comparé au CCI.

Matériels et méthodes : notre série regroupe les données rétrospectives de 181 CLI et 1085 CCI pris en charge par traitement conservateur pur au centre René Gauducheau entre 1990 et 2005.

Résultats : Les facteurs histopronostiques tels que le grade, les récepteurs hormonaux et l'envahissement ganglionnaire axillaire sont plus favorables en cas de CLI. Les tumeurs lobulaires infiltrantes sont plus fréquemment multifocales et plus souvent sous estimées cliniquement que les tumeurs canauxaires infiltrantes. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en terme de survie globale, de survie sans récurrence ou de récurrence locale à 3,5 et 7 ans. Le principal facteur de risque de récurrence locale est le statut positif ou atteint des marges définitives, quelle que soit l'histologie. L'histologie lobulaire infiltrante n'est pas un facteur de risque de récurrence en soit après traitement conservateur pur.

Conclusion : A stade équivalent, le traitement conservateur peut donc être utilisé pour la prise en charge d'un carcinome lobulaire infiltrant, avec des perspectives de résultats équivalentes en terme de récurrence, de survie globale ou sans maladie qu'en cas de CCI.

Mots-clés :

carcinome lobulaire infiltrant. Carcinome canalaire infiltrant. Traitement conservateur. Récurrence locale. Survie globale. Survie sans récurrence.