



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**CHIMIOOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE ET CANCER DU SEIN :**  
**QUELLE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE AU CENTRE OSCAR LAMBRET ?**  
**ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR 245 PATIENTES DE 2010 A 2013**

Présentée et soutenue publiquement le 05/10/2016 à 18h  
au Pôle Recherche  
**Par Hélène Fichaux**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jacques Bonneterre**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Denis Vinatier**

**Monsieur le Professeur Eric Lartigau**

**Monsieur le Docteur Luc Ceugnart**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Karine Hannebicque**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC :	Doxorubicine – cyclophosphamide
BS :	Berges saines
BNS :	Berges non saines
CA :	Curage axillaire
CCI :	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS :	Carcinome canalaire in situ
CLI :	Carcinome lobulaire infiltrant
CNA :	Chimiothérapie néo-adjuvante
COL :	Centre Oscar Lambret
CP :	Chirurgie première
CT :	Chimiothérapie
FEC :	Fluorouracile – Epirubicine - Cyclophosphamide
Her 2 :	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, ERBB-2 (Her 2+: Her 2 surexprimé, Her 2 positif)
HR:	Hazard ratio
IC95 :	Intervalle de confiance à 95%
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IMC :	Indice de masse corporelle
MP :	Mastectomie partielle
MT :	Mastectomie totale
Onco :	Oncoplastie
OR :	Odds ratio
pCR :	Réponse histologique complète

RCP :	Réunion de concertation multidisciplinaire
RE :	Récepteurs aux oestrogènes
RE+ :	Récepteur aux estrogènes positifs ; RE- : récepteur aux estrogènes négatifs
RH :	Récepteurs hormonaux
RH+ :	Récepteurs hormonaux positifs ; RH- : récepteurs hormonaux négatifs
RLR :	Récidives loco régionales
RP :	Récepteurs à la progestérone
RT :	Radiothérapie
MSBR :	Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson modifié
SG :	Survie globale
SSP:	Survie sans progression ou sans récurrence
TC :	Traitement conservateur
TDM :	Tomodensitométrie (ou scanner)
TEP :	Tomographie par émission de positons
TN :	Triple négative (tumeur)
TXT :	Taxotère® = Docétaxel

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>13</b>
1. EPIDEMIOLOGIE .....	13
2. EVOLUTION DU TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	14
2.1. Du traitement radical au traitement conservateur .....	14
2.1.1 De la mastectomie radicale à la mastectomie radicale modifiée .....	14
2.1.2 l'avènement du traitement conservateur.....	15
2.2. La chirurgie plastique au service de l'oncologie.....	16
2.2.1 Avènement de l'oncoplastie .....	16
2.2.2 Les techniques chirurgicales.....	17
2.3. Les spécificités du traitement chirurgical après chimiothérapie néo-adjuvante .....	18
3. EVOLUTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DU CANCER DU SEIN .....	20
3.1. Critères cliniques et histologiques.....	20
3.2. Critères moléculaires et génétiques .....	21
4. LA CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE .....	24
<b>RESUME</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>29</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>31</b>
1. POPULATION ETUDIEE.....	31
2. DEROULEMENT DE LA PRISE EN CHARGE.....	32
3. EVALUATION DE LA REPOSE TUMORALE .....	34
4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES ETUDIEES .....	35
5. ANALYSE STATISTIQUE .....	37
<b>RESULTATS</b> .....	<b>39</b>
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE.....	39
1.1. Diagramme de flux .....	39
1.2. Caractéristiques de la population.....	40
2. BILAN D'IMAGERIE REALISE.....	42
3. CHIMIOThERAPIE : .....	43
3.1. Indications de CNA .....	43
3.2. Type de CNA réalisée .....	43
4. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE .....	44

4.1.	Type de chirurgie .....	44
4.2.	Réduction du geste chirurgical liée à la CNA.....	45
4.3.	Les Complications post opératoires .....	45
4.4.	Les facteurs de risques de reprises chirurgicales pour berges non saines .....	46
4.5.	Les facteurs de risques de mastectomie totale.....	47
5.	LA REPONSE TUMORALE.....	48
5.1.	La réponse clinique et radiologique .....	48
5.2.	La réponse tumorale histologique .....	48
5.3.	Cas particuliers de mastectomie totale et réponse pathologique complète .....	49
6.	DONNEES DE SURVIE.....	50
6.1.	Survie globale .....	50
6.2.	Survie sans progression.....	50
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>51</b>
1.	METHODOLOGIE .....	51
2.	LA CONVERSION OU LA REDUCTION DES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX .....	54
3.	LES FACTEURS PREDICTIFS DU TYPE DE TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	57
4.	TRAITEMENT CONSERVATEUR ET REPRISÉS CHIRURGICALES.....	60
5.	LES DONNEES DE SURVIE ET LES RECIDIVES LOCO REGIONALES .....	63
5.1.	Survie globale et survie sans récurrence .....	63
5.2.	Les Récurrences loco régionales (RLR).....	64
6.	PCR, CHIRURGIE ET SOUS TYPES TUMORAUX.....	66
6.1.	pCR et phénotypes tumoraux .....	66
6.2.	Chirurgie et phénotypes tumoraux.....	67
7.	EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE SELON LE GESTE CHIRURGICAL .....	68
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>71</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>		<b>73</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>83</b>
Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein 7e édition, 2010 .....		85
Graphique 1 : Les grandes évolution du traitement médical et chirurgical du cancer du sein ...		89
Graphique 2 : Déroulement de la prise en charge .....		91
Graphique 3 : Diagramme de flux .....		93
Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et générales de la population .....		95
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques initiales de la population .....		97
Tableau 3 : Caractéristiques histologiques tumorales.....		99
Tableau 4 : Bilan d'imagerie réalisé .....		101
Graphique 4 : Répartition du traitement médical.....		103
Tableau 5 : Modification du type de geste chirurgical envisagé.....		105

Tableau 6 : Conversion des prises en charges chirurgicales .....	107
Tableau 7 : Complications post opératoires selon le type de traitement chirurgical .....	109
Tableau 8 : Les facteurs de risques de reprises chirurgicales pour berges non saines.....	111
Tableau 9 : Les facteurs de risques de mastectomie totale après reprise chirurgicale.....	113
Tableau 10 : La réponse tumorale post chimiothérapie néo-adjuvante selon chaque méthode d'évaluation .....	115
Tableau 11 : La réponse tumorale histologique globale post chimiothérapie néo-adjuvante selon Sataloff .....	117
Tableau 12 : La réponse tumorale histologique selon Sataloff en fonction des sous types tumoraux .....	117
Tableau 13 : Facteurs pronostics de la survie avec un modèle de Cox univarié .....	119
Graphique 4 : Survie globale en fonction de la réponse histologique .....	121
Graphique 5 : Survie sans progression en fonction de la réponse histologique .....	121
Graphique 6 : Survie sans progression selon Sataloff et le type de chirurgie .....	123





## INTRODUCTION GENERALE

### 1. EPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme, avec 48 763 nouveaux cas en France en 2012. Il s'agit de la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 11 886 décès en 2012 en France. (1) L'incidence du cancer du sein a augmenté de manière constante entre 2000 et 2005 (évolution du taux d'incidence standardisé de + 2,1 % par an en moyenne). Parallèlement, sa mortalité était en diminution sur cette période (diminution de 1,3 % par an en moyenne) (2) avec une survie nette à 5 ans de 88 % pour les cas diagnostiqués en 2005- 2010 alors qu'elle était de 81% pour la période 1989-1993. (1) Ces évolutions s'expliquent en partie par le dépistage organisé ayant amené à des diagnostics plus précoces, mais aussi par l'amélioration de l'efficacité des thérapeutiques disponibles.

Les principaux facteurs de risques reconnus du cancer du sein sont : la prédisposition génétique, l'exposition aux œstrogènes (endogène et exogène), les radiations ionisantes, la nulliparité, un antécédent d'hyperplasie canalaire atypique mais aussi le régime alimentaire occidental, l'obésité et la consommation d'alcool. (3)

Dans le Nord Pas de Calais, l'incidence du cancer du sein est de 6590 cas par an (4). Au Centre Oscar Lambert à Lille, chaque année 2000 patients dont 850 nouveaux patients sont traités. Parmi eux, 1100 patients reçoivent un traitement chirurgical et environ 70 patients (8 %) débutent la prise en charge par une chimiothérapie néo-adjuvante (5). Nous n'avons pas beaucoup de données nationales concernant le nombre de chimiothérapies néo-adjuvantes réalisées. Ce taux paraît varier de 2 à 30 %, avec une moyenne de 16,3 %. (6)

## 2. EVOLUTION DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

### 2.1. Du traitement radical au traitement conservateur

La prise en charge chirurgicale du cancer du sein a radicalement évolué en un siècle. (cf graphique 1)

#### 2.1.1 De la mastectomie radicale à la mastectomie radicale modifiée

Jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, le cancer du sein était considéré comme une maladie générale systémique fatale.

En 1880, Halsted a lancé une nouvelle ère considérant le cancer du sein comme une maladie locorégionale curable par un traitement chirurgical radical lorsque le diagnostic était précoce et le traitement chirurgical correct. (7) Il a donc décrit 'la méthode complète' actuellement appelée 'La mastectomie radicale selon Halsted' qui consistait en l'ablation de la glande mammaire avec résection des muscles pectoraux, associée à la réalisation d'un curage axillaire concernant les trois étages de Berg. L'exérèse devait être la plus large possible avec des marges importantes afin de permettre un contrôle local satisfaisant diminuant les récurrences loco régionales précoces (8) (réduction du taux de RLR de 50% à 5 ans) et améliorant la survie globale (taux de survie à 5 ans de 45 % et 72 % pour les patients N1 et pour les patientes N0 respectivement) (9)

Jusqu'en 1950 (Neuhof en 1938, et Gardner en 1951), l'idéologie selon laquelle il fallait adapter le traitement chirurgical à la gravité de la maladie a été poursuivie. Ainsi, des dissections élargies ont été réalisées avec notamment exérèse des ganglions mammaires internes, des ganglions supra claviculaires et intercostaux.

Puis face aux doutes sur les avantages d'une chirurgie très agressive, des opposants à la mastectomie radicale ont permis une simplification du geste chirurgical. (10)

Patey-Stewart et al., ont décrit en 1948 une intervention consistant à une mastectomie associée à la résection du muscle petit pectoral et au curage des trois étages de Berg, épargnant le muscle grand pectoral. Les résultats étaient comparables à ceux de la mastectomie radicale en terme de survie globale et de récurrence locorégionale. (11)

Suite à l'avènement de la radiothérapie externe (12) et au diagnostic plus précoce des tumeurs par une meilleure sensibilisation à la maladie, Madden et Auchincloss, en 1965 ont décrit la Mastectomie radicale modifiée qui consiste en l'ablation totale de la glande mammaire associée à un curage axillaire (étages I et II de Berg) correspondant au geste chirurgical actuel. (10)

### 2.1.2 l'avènement du traitement conservateur

La chirurgie conservatrice correspond à l'exérèse complète de la tumeur avec des marges de sécurité.

Elle a vu le jour en Europe dans les années 1960-1970 par des chirurgiens français et finlandais suite au développement de la radiothérapie externe publiée dans les travaux de Baclesse en 1950 (12). Cette nouvelle notion a été validée dans un premier temps par deux grands essais prospectifs randomisés : l'essai de Milan par Veronesi et al et le NSABP B06 par Fisher et al., tous deux publiés en 1977. (14) (13)

Ainsi, l'essai Milan, comparait l'impact de la quadrangectomie avec CA associée à une radiothérapie externe par rapport à la MT radicale d'Halsted chez 700 patientes présentant une tumeur T1N0. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative en terme de survie globale (MT 83 % vs TC 85 %,  $p < 0.05$ ) et de survie sans récurrence (MT 77 % et TC 80 %,  $p = 0,27$ ) entre les deux groupes à 5 et 8 ans. (14) L'étude du NSABP B06 a confirmé ces résultats. En effet parmi, les 1843 patientes incluses présentant des tumeurs de moins de 4 cm, les patientes ayant eu une tumorectomie avec radiothérapie présentaient une survie globale à 5 ans (TC 85 % vs MT 76 %,  $p = \text{nc}$ ) et une survie sans récurrence (SSR : 76 % vs MT 66 %,  $p = \text{nc}$ ) non différente par

rapport au groupe mastectomie totale.(13) Ces données ont été complétées par l'essai de l'EORTC 10801 publié en 1992, qui retrouvait une survie globale à 8 ans non différente dans le groupe mastectomie radicale (73 % ) par rapport au groupe traitement conservateur ( 71%). (15)(16)

Depuis, plusieurs études randomisées ont démontré que la conservation du sein était licite pour des tumeurs inférieures ou égales à 5cm. La méta-analyse de Jatoi et al., en 2002 regroupait 6 études randomisées, 4061 patientes présentaient une tumeur de 2 à 5cm. Il n'y avait pas de différence de SG entre MT et MP+RT (OR :1.07,IC 95 % [0.93- 1.22] ; p = 0,33) mais une augmentation du taux de RLR significativement moins importante dans le groupe MT (MP 8,8 % vs MT 2,3 % ;OR : 1.56 IC 95 %[ 1.28-1.89], p < 0,001).(17)

## **2.2. La chirurgie plastique au service de l'oncologie**

### 2.2.1 Avènement de l'oncoplastie

Depuis les années 70, on observe un véritable essor du traitement conservateur grâce à un dépistage plus précoce, à la chimiothérapie néo-adjuvante et à l'amélioration des techniques chirurgicales, permettant d'atteindre un taux global de traitements conservateurs de 70%.

Rietjens et Petit ont été à l'origine de l'émergence de l'oncoplastie dans les années 90, elle correspond à l'adaptation des techniques de chirurgie plastique à la cancérologie mammaire.(18)(19)(20)(21)Ces techniques permettent en effet l'exérèse de tumeurs plus volumineuses (taille moyenne de 5,25 cm ( 2.0–8.5 cm )) avec exérèse glandulaires ( 241 g +/- 176 g, p = 0,04 ) et une taille des marges ( 13.2 +/- 8,6 ; p = 0.06) plus importante tout en limitant les séquelles esthétiques. (18) (22) (23)

Cette prise en charge paraît être oncologiquement satisfaisante, puisque de nombreuses études ont retrouvé des taux comparables de survie globale (onco 81.7% vs MP 76.5%, p = 0.99 ), de survie sans récurrence (p=0.87) et de récurrences locorégionales ( onco 12.8 % vs MP

10.2%,  $p = 0.85$  ) par rapport aux patientes traitées par MP simple. (24) (25) et cela même en cas de tumeurs localement avancées après chimiothérapie néo-adjuvante.(22)(26)(27)

Le taux de reprises chirurgicales pour berges non saines ne semble pas augmenter en cas d'oncoplastie.(28) La littérature est variable concernant les complications post opératoires, il ne semble pas y avoir une incidence augmentée de complications dans la population globale. Néanmoins, chez les patientes à risques (fumeuses, obèses et diabétiques) on retrouve plus de nécroses cutanées, de désunions et de nécroses glandulaires en raison des décollements cutané - glandulaires importants. (26) (23) (29)

La plupart du temps lorsque les indications sont bien choisies et la technique adaptée, les traitements adjuvants tels que la radiothérapie et la chimiothérapie ne sont pas retardés. (30)

### 2.2.2 Les techniques chirurgicales

La chirurgie oncoplastique a débuté initialement par l'utilisation de mammoplasties de réduction à pédicule supérieur ou inférieur afin de réduire les séquelles du traitement conservateur du cancer du sein. (31) (21) Puis d'autres techniques ont vu le jour avec une adaptation du geste chirurgical en prenant en compte la taille, la localisation tumorale ainsi que le volume et le degré de ptose du sein. Permettant ainsi d'étendre les indications du traitement conservateur à des tumeurs jusque-là traitées par mastectomie totale. (32)(33)

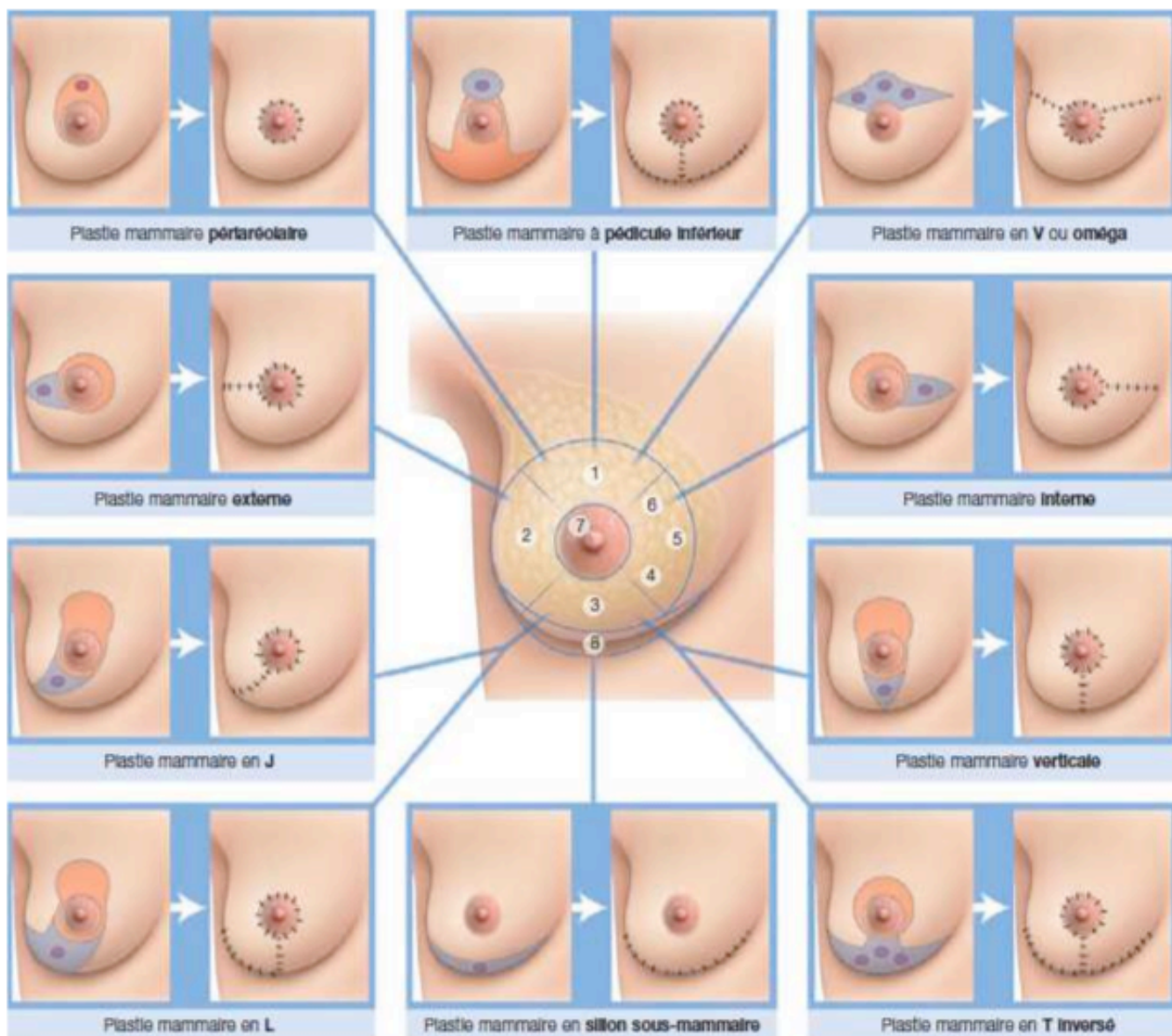


Image 1 : récapitulatif des techniques de chirurgie oncoplastiques selon Fitoussi A.

### 2.3. Les spécificités du traitement chirurgical après chimiothérapie néo-adjuvante

L'Objectif du traitement chirurgical conservateur après chimiothérapie néo-adjuvante est le même que lors d'une chirurgie première. Il doit permettre l'excision complète de la tumeur avec des marges saines afin d'obtenir un bon contrôle local et de diminuer le risque de récurrence.

La désescalade du traitement chirurgical du cancer du sein après chimiothérapie néo-adjuvante permet une simplification du geste chirurgical et une amélioration des résultats esthétiques sans modifier la survie des patientes. (34)

Cette chirurgie doit cependant s'adapter à la réponse tumorale, d'où la nécessité d'une prise en charge particulière : (35) (36)

- Une évaluation initiale mammaire et axillaire, à l'examen clinique et en imagerie (échographie mammaire, mammographie, +/- IRM mammaire) doit permettre un bilan précis de la tumeur (localisation et la taille tumorale, présence et taille des microcalcifications suspectes, bilan de lésions multiples)
- Des clips radio-opaques doivent être mis en place dans le lit tumoral pour permettre de repérer de manière plus précise la zone d'exérèse pour le traitement chirurgical après CNA en cas de réponse complète.
- Une évaluation fiable de la réponse tumorale, de la taille résiduelle et de la distribution des lésions par rapport à la tumeur initiale après chimiothérapie néo-adjuvante est cruciale pour une chirurgie adéquate et une sécurité vis à vis des nouvelles marges.
- L'exérèse doit porter sur le clip ou l'ensemble des lésions résiduelles grâce à une mastectomie partielle + /- oncoplastie ou une mastectomie totale.
- L'analyse anatomopathologique permet d'évaluer l'état des berges et la réponse tumorale (pCR).

### **3. EVOLUTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS DU CANCER DU SEIN**

La stratégie de prise en charge du cancer du sein localisé est basée sur l'association de plusieurs traitements complémentaires (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées) dont l'indication dépend des caractéristiques tumorales cliniques, histologiques, et du geste chirurgical.

En ce qui concerne la chimiothérapie, le choix du traitement (association à des thérapies ciblées) et de la séquence thérapeutique (chimiothérapie sur un mode adjuvant ou néoadjuvant) est décidé en réunion multidisciplinaire après prise en compte de différents critères : cliniques, histologiques (biopsie et /ou examen anatomopathologique de la pièce opératoire) et plus récemment les critères moléculaires et génétiques.

La prise en compte de ces critères apporte des informations pronostiques (évaluation du risque de récurrence) et prédictives précises de chaque tumeur (évaluation de la réponse à la chimiothérapie ou aux autres thérapeutiques) permettant une prise en charge personnalisée afin d'améliorer le pronostic des patientes.

#### **3.1. Critères cliniques et histologiques**

Traditionnellement, le pronostic des patientes était évalué cliniquement par le stade TNM. Les facteurs pronostics péjoratifs cliniques comprenaient l'âge jeune, la taille tumorale de plus de 5 cm (stade T3 ) et le statut ganglionnaire positif. (37) (38) (39)

Puis, les critères histologiques ont été pris en compte. Ainsi les facteurs pronostics péjoratifs histologiques retrouvés dans la littérature sont : le grade histopronostique (SBR = 3), l'index mitotique, les embolies vasculaires, le statut négatif des récepteurs hormonaux. (40) (41) (42)



Puis, développement des facteurs prédictifs cliniques et histologiques de réponse à la chimiothérapie qui sont : (43)

- l'âge de moins de 40 ans
- la taille tumorale de moins de 2 cm,
- le grade selon SBR 3, (44)
- le type histologique canalaire par rapport au lobulaire (45)
- l'absence de récepteurs hormonaux, (46)
- la surexpression de Her 2 (47)

Ce modèle clinico-pathologique est présenté sous forme de nomogramme mais aussi sous la forme d'interface Web comme 'adjuvant online' <https://www.adjuvantonline.com/> pour aider le praticien dans sa décision de traitement adjuvant et le score du MD Anderson.

### **3.2. Critères moléculaires et génétiques**

Plus récemment depuis 2010, des critères moléculaires et génomiques ont été pris en compte en plus des critères cliniques et histologiques. En effet, la connaissance des différents éléments pronostics et prédictifs clinico histologiques ne permettait pas d'expliquer les hétérogénéités de réponse des patientes aux traitements néo-adjuvants. Depuis quelques années, la recherche moléculaire a permis des progrès importants. Ainsi, des nouvelles techniques d'analyse, utilisant les puces à ADN ou microarrays ont permis le regroupement de tumeurs ayant le même profil d'expression génique. Ces profils d'expression génique ont permis de classer les tumeurs en sous types moléculaires, les tumeurs de type 'luminal', 'normal like', 'Her 2 like' et ' basal like'. (48) Afin d'utiliser cette classification en pratique clinique, les marqueurs immuno-histochimiques ont été analysés et décrits pour chaque sous type.

Les luminaux sont les formes les plus fréquentes des cancers du sein. Ils comprennent deux sous-groupes : le Luminal A (25 à 40 % des cas ) et le Luminal B (20 à 25 % des cas ).

- Le Luminal A est caractérisé (expression de cytokératines 8/18) par le niveau d'expression le plus élevé du gène des récepteurs aux œstrogènes. En pratique clinique ce type moléculaire peut être défini comme les carcinomes exprimant fortement les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, de grade 1 ou 2, avec un index de prolifération faible (inférieur à 14 % selon la conférence de Saint Gallen en 2013), Her 2 négatif. (49) (42) (50)

- Le Luminal B (expression de cytokératines 8/18 et ck19+) se différencie du Luminal A par un niveau plus faible d'expression des gènes codant pour les récepteurs hormonaux, et une expression forte des gènes de prolifération (ki 67 supérieur à 15 %). Ils se divisent en deux groupes selon l'expression de Her 2. En pratique clinique, les tumeurs 'Luminal B like' / Her 2 négatif se définissent comme des carcinomes exprimant les récepteurs aux œstrogènes, surexprimant peu ou pas les récepteurs à la progestérone, de grade 2 ou 3, avec un index de prolifération élevé. Les tumeurs 'Luminal B like' / Her 2 positif (CK 8/18/19+) se différencient du précédent groupe par la surexpression de Her 2 quel que soit le taux des récepteurs à la progestérone et l'index de prolifération.

Le type Her surexprimé non luminal (15 % des cas) est caractérisé par une surexpression et amplification du gène Her 2, sans surexpression des récepteurs hormonaux.

Le type basal like (13 à 18 % des cas, CK de type basal ck 5/6 ,14) correspond sur le plan phénotypique aux carcinomes triples négatifs n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine Her 2. Ils expriment, en revanche, un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium.

Ces différents sous types tumoraux ont une valeur prédictive différente, ainsi le taux de pCR varie selon les sous types moléculaires soit 7,5% pour le luminal A, 15% pour le luminal B / Her 2-, 22% pour le luminal B / Her 2+, 36% pour le Her 2+/ non-luminal, 31% pour le triple négatif. (51) (48) La pCR a été associée à une amélioration de la survie sans récurrences, (52)(53) ainsi qu'à une amélioration de la survie globale.(54) Cependant, la valeur pronostique de la pCR est différente selon les sous types tumoraux. La pCR est associée à un excellent pronostic pour les tumeurs Her 2+ / RH- (non luminal), les tumeurs triple-négatives et les tumeurs RH+/ Her 2- agressives mais pas pour le luminal A et les Her 2 +/- RH+ (luminal).(55)(56)(57) Les patients atteints d'une tumeur RH + / Her 2- ont une très faible chance d'atteindre la pCR mais ont un excellent pronostic par ailleurs. Alors que les patients atteints de tumeurs RH- / Her 2+tumeurs ont seulement un excellent pronostic lorsque qu'ils sont associés à la pCR.(58)

Les profils d'expression géniques ont depuis permis également d'identifier plusieurs signatures prédictives et pronostiques dans le cancer du sein. Des tests ont été développés afin de tester ces signatures génomiques : MammaPrint TM , Oncotype DX TM , Theras TM , MapQuant DX TM , prosigna... Ils permettent d'identifier une population de patientes à risque intermédiaire et de la séparer en haut risque et bas risque afin de connaître les patientes pouvant tirer bénéfice d'un traitement adjuvant. La validation de ces tests est encore en cours et n'est pas évalué en néo-adjuvant.(59)

## 4. LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Dans les années 1970, on observe l'émergence d'une nouvelle notion, celle de maladie systémique. En particulier, l'idée naît que l'augmentation de la survie dépendrait de la présence de micro métastases, d'où l'importance des traitements systémiques comme la chimiothérapie et hormonothérapie. (60) Le concept de traitement néo-adjuvant apparaît donc dans les années 1970 – 1980 en France grâce à Claude Jacquillat. (61) Le terme est resté mais le traitement a évolué au cours du temps. La chimiothérapie néo-adjuvante était proposée initialement pour des patientes présentant un cancer du sein localement avancé et inopérable. Ce traitement comprenait une polychimiothérapie néo-adjuvante puis une chimiothérapie de consolidation (VTMF, vinblastine, thiotépa, méthotrexate, et 5-fluorouracile +/- Adriamycine) associée à un traitement par radiothérapie plus ou moins hormonothérapie sans traitement chirurgical complémentaire.

Puis les indications se sont ensuite élargies aux cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4, N3 de la classification TNM) techniquement non résécables, pour lesquels une chimiothérapie néo-adjuvante permettait aux patientes d'accéder à un traitement chirurgical et d'améliorer leur survie. Progressivement, devant des résultats encourageants, et devant l'augmentation des TC dans la prise en charge des cancers du sein, la chimiothérapie néo-adjuvante a vu ses indications s'étendre dans les années 80-90 à des cancers opérables d'emblée par traitement radical (T1- T3, N0- N, M0) en vue d'une réduction du geste chirurgical. (34)

L'efficacité et la sécurité oncologique de la CNA par rapport à la chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante ont fait l'objet de nombreuses études. Le NSABP B18 est le plus grand essai randomisé incluant 1523 patientes de 1988 à 1993, visant à comparer la chimiothérapie néo-adjuvante et la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein opérable (4 cycles de doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) / cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) tous les 21 jours). Cette

étude a montré une augmentation de la proportion de traitements conservateurs surtout pour les tumeurs de plus de 5 cm dans le groupe CNA sans différence de survie globale (HR : 0,99 IC 95 % [0,85-1,19] ;  $p = 0,90$ ) et survie sans récurrence entre les deux groupes. Ils ont également retrouvé une augmentation non significative du taux de récurrence locale dans le groupe CNA (10,7 % versus 7,6 %,  $p = 0,12$ ) et (16% vs 10%,  $p = 0,14$ ) à 10 ans. (62)(34) La Méta-analyse de Mauri et al. publiée en 2005, regroupait 9 études randomisées incluant 3946 patientes réparties selon le type de traitement (CNA vs CT adjuvante). Ils ont montré une augmentation de la réponse histologique complète (13,7 % vs 26 %,  $p < 0,001$ ) sans modification du taux de traitements conservateurs (61,6 % versus 63,7 % ;  $p = 0,33$ ). Il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale (OR :1.00, IC 95% [0.90 - 1.12] et survie sans récurrence (OR = 0.99, IC 95 [0.91-1.07]) mais une augmentation du risque de RLR en cas de CNA (OR : 1.22 [1.04-1.43]) était observé liée à l'inclusion d'études où les patientes ne bénéficiaient pas de traitement chirurgical mais d'une radiothérapie seule après CNA en cas de réponse complète. (63) Ces résultats ont été confirmés dans la Méta-analyse de Mieog et al. en 2007 analysant 8 études. Ils ont retrouvé une augmentation des traitements conservateurs sans différence sur la survie globale et sur les RLR entre la CNA et la CT adjuvante après exclusion des patientes sans traitement chirurgical après CNA. (64)

Devant ces résultats, la stratégie de la CNA s'est modifiée avec une optimisation des protocoles de chimiothérapie, notamment l'ajout des taxanes afin d'augmenter le taux de réponse complète pathologique. Ainsi, en 1997 le protocole NSABP B27 est lancé il s'agissait d'un essai randomisé visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du docétaxel associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide en situation néo-adjuvante et adjuvante. Cette étude a montré l'efficacité de l'association anthracyclines et taxanes avec un taux de réponse pathologique complète augmenté à 26 % contre 13 %, ( $p = 0,0001$ ) dans le groupe anthracyclines seules, sans modification de la survie sans récurrence et de la survie globale. (65)

Puis d'autres essais ont suivi, testant l'inclusion de nouveaux agents de chimiothérapie ou thérapies ciblées afin d'obtenir le plus important taux de réponse pathologique complète. Mais évaluant aussi la chimiothérapie séquentielle, concomitante ou le nombre de cures. L'introduction du Trastuzumab en 1996 associé aux taxanes pour la prise en charge des tumeurs Her 2+a permis un gain en terme de pCR et de survie. Ainsi en 2001 Buzdar et al. ont montré une augmentation significative du taux de pCR de 66,7 % dans le bras traité par 4 FEC associé au Trastuzumab contre 26% dans le groupe contrôle sans Trastuzumab ( $p = 0,016$ ). (66) L'étude NOAH confirmait ces résultats avec une augmentation significative de la SSP à 3 ans (71% vs 95% IC [61-78]) chez les patientes Her 2+bénéficiant du Trastuzumab (OR : 0.59 IC 95 [0.38-0.90];  $p=0.013$ ). (67) Ainsi, l'avènement de nouvelles thérapies ciblées, la prise en compte des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie, et le développement d'une approche génétique et moléculaire dans la prise en charge des cancers du sein ont permis d'élargir les indications et la stratégie de la CNA pour les tumeurs prolifératives. La CNA présente également comme avantage de pouvoir évaluer la chimiosensibilité tumorale in vivo. En effet la connaissance de la réponse tumorale représente un critère pronostique non négligeable. (43)(68)

Récemment, on observe l'émergence de nombreuses études avec inclusion de nouvelles thérapies ciblées afin d'améliorer les résultats et notamment les taux de pCR et de survie. Les nouvelles molécules sont : les thérapies anti ErbB2 (l' inhibiteur de tyrosine kinase :le Lapatinib dans l'essai NeoALTTO) ; l'anticorps anti-Her 2 (le Pertuzumab dans l'essai Neosphère), les inhibiteurs de mTOR ( inhibiteur de la serine thréonine kinase dans l'étude GUEPARQUINTO) ou les molécules ciblant la voie angiogénique (l' étude NSABP B40 pour le Bévacicumab ). L'ensemble de ces études ont retrouvé une augmentation des taux de pCR mais d'autres analyses complémentaires sont encore nécessaires pour connaître leurs impacts sur la survie.

## RESUME

**Contexte** : la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est une prise en charge bien établie dont l'un des objectifs principaux est d'augmenter le taux de traitements conservateurs (TC) chez des patientes présentant un cancer du sein opérable.

Le but était de faire un état des lieux de la prise en charge chirurgicale au niveau mammaire, évaluer l'importance de la simplification du traitement chirurgical mammaire après CNA et son adéquation vis-à-vis de la réponse tumorale.

**Matériel et méthodes** : étude rétrospective au sein d'une population de 245 patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante (3FEC 100 et 3TXT +/- Trastuzumab si surexpression Her 2) pour un cancer du sein de janvier 2010 à janvier 2013 au Centre Oscar Lambret de Lille. La pCR était définie par TA selon la classification de Sataloff. Nous avons étudié le taux de conversion du geste chirurgical (mastectomie totale MT vs mastectomie partielle MP) après CNA, les facteurs de risques de mastectomie totale, les complications chirurgicales, les données de survie et la concordance du traitement chirurgical selon la pCR.

**Résultats** : inclusion de 160 patientes, dont 45 patientes (28 %) dans le groupe MT après CNA, et 115 patientes (72%) dans le groupe TC répartis en MP simple (N =77, 67%) et MP avec geste d'oncoplastie (N = 38, 33%) soit un taux de conversion de 69% et un taux de simplification du geste chirurgical de 66 %. Notre taux de complication global était de 8 % (12 / 160 ), avec un taux de reprises chirurgicales pour berges non saines de 10% (N =12). Les facteurs de risques de MT après CNA retrouvés étaient : la taille tumorale supérieure à 5cm (p <0,001 ; OR = 5.4, [2.6– 11.7]), les microcalcifications étendues au bilan d'imagerie post CNA (p = 0,02, OR = 3.2 [1.3 – 7.6]) et la réponse histologique TD selon Sataloff (p=0,04, 4 [1.4 –

11.7]). Notre taux de MT avec pCR était de 18 % (8 patientes sur 45). La survie globale et sans récurrence à 3 ans était respectivement de 89 % (IC 95% : [2.2-2.8]) et 78% (IC 95 % : [ 69 – 85]). La pCR était un facteur pronostique de la survie globale ( $p = 0,048$ , OR : 8,0 [1,01-62,4]) et de la survie sans récurrences ( $p = 0,007$  ; OR : 3,7 [1,4- 9,8])

**Conclusion :** La chimiothérapie à visée de réduction tumorale peut amener à une augmentation importante des taux de TC. Cette prise en charge est en adéquation avec la réponse, sans impact sur le taux de complications, le taux de reprises chirurgicales et la survie globale. Le développement de l'oncoplastie permet une augmentation des indications de TC.



## INTRODUCTION

La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est devenue au fil du temps un traitement bien établi dans la prise en charge du cancer du sein. Cette séquence thérapeutique est proposée, à visée de réduction tumorale pour faciliter le geste chirurgical ou en première intention devant des tumeurs aux caractéristiques prolifératives permettant d'évaluer la chimiosensibilité in vivo.(35)(43)(68)

La conversion des patientes initialement éligibles à un traitement radical en candidates à une chirurgie conservatrice est un des bénéfices les plus attrayants de la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein opérable. (35)(53)(69)

Même si la prise en charge chirurgicale est spécifique puisqu'elle doit s'adapter à la réponse tumorale, cette séquence thérapeutique n'a pas d'impact sur la survie globale, la survie sans récurrence (34)(70) et les récurrences loco-régionales. (71)(72)

Cette séquence thérapeutique proposée depuis longtemps au Centre Oscar Lambret , a fait l'objet de nombreux travaux mais sans véritable évaluation de la prise en charge chirurgicale dans ce contexte. Dans ces conditions, il nous a paru utile d'évaluer notre pratique chirurgicale après chimiothérapie néo-adjuvante de manière rétrospective au sein d'une population de femmes traitées pour un cancer du sein au Centre Oscar Lambret.

Le but de cette étude était donc de faire un état des lieux de la prise en charge chirurgicale au niveau mammaire, d'évaluer l'importance de la désescalade du traitement chirurgical et de savoir si notre geste était adapté à la réponse tumorale.



## MATERIEL ET METHODE

### 1. POPULATION ÉTUDIÉE

Nous avons mené une étude rétrospective au Centre Oscar Lambret de janvier 2011 à janvier 2013 chez 245 patientes prises en charge pour un cancer du sein.

Les patientes devaient répondre aux critères d'inclusions suivants :

- Etre âgées de plus de 18 ans,
- Présenter un adénocarcinome mammaire histologiquement prouvé relevant d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'Anthracyclines et Taxanes.

Nous avons exclu les patientes présentant un des critères suivants :

- Une contre-indication ou non indication à la chimiothérapie à base de Taxanes et / ou Anthracyclines.
- Présentant une indication de mastectomie totale quel que soit la réponse tumorale à la chimiothérapie : tumeurs multicentriques, cancers multifocaux (plus de 2 lésions), cancer inflammatoire T4d, récidives homolatérales,
- Cancer localement évolué à la peau ou à la paroi : T4a, b (sauf œdème cutané) et T4c.
- Patiente enceinte
- Localisations métastatiques qui contre indiqueraient une chimiothérapie néo-adjuvante (sauf patiente mono métastatique)

Les données anatomopathologiques, chirurgicales, cliniques et biologiques étaient recueillies rétrospectivement dans le dossier informatisé ( DXcare, webdcr, Telemis ) et dans le

dossier médical papier pour les informations manquantes. Les patientes recevaient une information concernant la possible utilisation de leurs données médicales pour des travaux scientifiques, leurs consentements signés étaient recueillis en consultation.

## **2. DÉROULEMENT DE LA PRISE EN CHARGE**

(Cf. Graphique 2)

### **Consultation**

Toutes les patientes étaient reçues en consultation par un chirurgien sénologue et/ou un oncologue médical munies des examens réalisés posant le diagnostic de cancer du sein.

Après avis multidisciplinaire (chirurgien, oncologue) l'indication d'une chimiothérapie néo-adjuvante était posée. Cette prise en charge était proposée à la patiente qui donnait son accord.

### **Bilan d'imagerie**

Le bilan d'imagerie initial comprenait une mammographie bilatérale et une échographie mammaire. Avant de débiter la chimiothérapie néo-adjuvante et au décours de la consultation, ce bilan était complété par une échographie axillaire permettant l'évaluation ganglionnaire. Une cytologie ou biopsie ganglionnaire était réalisée en cas d'adénopathie suspecte. Une IRM mammaire pouvait être prescrite à la demande du chirurgien afin de caractériser la tumeur.

A l'issue du bilan d'imagerie, Un clip métallique était mis en place par le radiologue au centre de la tumeur afin de repérer le site opératoire. Des biopsies complémentaires étaient réalisées en cas de doute sur une multifocalité (découverte d'une autre lésion ACR3,4 ou 5).

### **Déroulement du traitement médical**

Les patientes recevaient une chimiothérapie séquentielle à base d'Anthracyclines comprenant 3 cures de FEC 100 (5FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>) suivies de 3 cures de Taxanes ( Docétaxel 100 mg/m<sup>2</sup>) espacées de 21 jours. Les taxanes étaient associées au Trastuzumab en cas de tumeur sur exprimant Her 2 (Herceptin® 8 mg/m<sup>2</sup> en dose de charge, puis 6 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours) ; 3 cures en néo-adjuvant suivi de 15 cures en adjuvant.

Ce traitement néo-adjuvant était suivi d'une prise en charge chirurgicale, puis de radiothérapie et enfin d'hormonothérapie (si récepteurs hormonaux positifs).

### **Déroulement du traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical était programmé à 4 – 5 semaines de la dernière injection de chimiothérapie. En cas de traitement conservateur et de masse non palpable, la lésion résiduelle et/ou le clip étaient repérés par une injection de bleu de patenté par un radiologue en préopératoire. Un cliché radiologique per opératoire de la tumorectomie était réalisé afin de s'assurer de la présence du clip ou de microcalcifications au sein de la mastectomie partielle. La pièce opératoire était orientée au bloc opératoire avant envoi pour un examen anatomopathologique.

### 3. EVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE

#### Clinique et imagerie

La réponse tumorale était évaluée cliniquement et en échographie (échographie mammaire +/- mammographie et IRM mammaire) en milieu de protocole et à la fin de la chimiothérapie.

Nous avons utilisé les critères de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer ou la classification de l'OMS en 1977) pour définir la réponse tumorale :

- la réponse complète (RC) était définie par la disparition de toute lésion
- La Réponse partielle (RP) était définie par une diminution de la surface des lésions > 50%.
- La maladie stable (MS) était définie par une surface lésionnelle identique ou une régression <50 % ou une progression < 25 %.
- La progression (P) correspondait à une augmentation de la surface lésionnelle > 25 % ou à l'apparition de nouvelles lésions.

#### Histologie

La réponse histologique tumorale était un de nos critères d'évaluation. Ce critère a été évalué par un examen anatomopathologique des pièces opératoires et défini selon la classification de Sataloff. La réponse pathologique complète (pCR) était définie par un effet thérapeutique total ou presque total au niveau mammaire (classification TA selon Sataloff) quel que soit le type de réponse au niveau axillaire.

#### Classification de Sataloff

TA : Effet thérapeutique total ou presque total

TB : Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total

TC : Moins de 50% d'effet thérapeutique

TD : Pas d'effet thérapeutique

NA : Evidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle

NB : Pas de métastase ou d'effet thérapeutique

NC : Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente

ND : Métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

## **4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES ÉTUDIÉES**

Les données cliniques, radiologiques et histologiques ont été recueillies.

### **Données cliniques et radiologiques**

Les paramètres retenus étaient les antécédents de la patiente, les données de l'examen clinique initial et post chimiothérapie. Nous avons recueilli les indications de chimiothérapie néo-adjuvante, le type de protocole, le nombre de cures réalisées, les modifications du traitement et les complications éventuelles. Pendant le suivi des patientes, nous nous sommes intéressés aux types, à la date de récurrence éventuelle, à la date du décès, et à sa cause. La récurrence locale était définie par une récurrence intra mammaire seule, la récurrence loco régionale correspondait à une récurrence mammaire et ganglionnaire (axillaire, sous et sub clavière et sous scapulaire).

Les données radiologiques retenues comme pertinentes étaient la présence du clip, la multifocalité et la présence de microcalcifications étendues.

Les microcalcifications étendues étaient définies par un foyer dont la taille était égale et/ou supérieure à la masse tumorale.

### **Le traitement chirurgical**

Nous avons retenu comme critères : l'indication, le type de chirurgie proposée avant et après chimiothérapie, les complications chirurgicales, les reprises chirurgicales.

Les mastectomies partielles étaient regroupées en MP simples et en MP avec geste d'oncoplastie. Les oncoplasties se répartissaient en oncoplasties simples ( les oncoplasties externes ou internes, les plasties en oméga selon un schéma de Batwing, les oncoplasties en J

et les plasties péri aréolaires 'round block'), et en oncoplasties plus complexes : les oncoplasties à pédicule supérieur ou inférieur.

Les berges étaient considérées comme saines lorsque les marges étaient supérieures ou égale à 2 mm pour le contingent infiltrant et in situ.

### **Données histologiques**

D'un point de vue histologique, l'histologie de la tumeur était recueillie sur la biopsie initiale et la pièce opératoire regroupant les caractéristiques anatomopathologiques tumorales habituelles (le type histologique, le grade histopronostique SBR modifié par Elston-Ellis (MSBR) ; l'index de prolifération KI 67, l'index mitotique...).

L'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur était définie par un taux supérieur ou égal à 1%. (73) (74) La surexpression de la protéine Her 2 était définie en immunohistochimie par un score à +3, ou +2 avec la présence d'une amplification en FISH ou CISH). L'absence de surexpression de la protéine Her 2 était définie en immunohistochimie par un score à 0, +1, ou score 2 + avec une absence d'amplification (technique FISH ou CISH négative). (75)(76)

Nous avons classé les patientes en 3 groupes selon les caractéristiques histologiques tumorales :

- 1) Les tumeurs triples négatives (RH négatifs et Her 2 négatif)
- 2) Les tumeurs sur exprimant la protéine Her 2 (Her 2 positif, RH positifs ou négatifs)
- 3) Les tumeurs hormonodépendantes sans surexpression de la protéine Her 2 (RH positifs, Her 2 négatif).



## 5. ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses descriptives de la population ont été étudiées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables quantitatives étaient résumées sous forme de moyennes, écarts-types, médianes et extrêmes. Les variables qualitatives étaient présentées sous forme de tables de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité.

Les caractéristiques entre les patientes du groupe MP simple, MP et oncoplastie et celles du groupe MT étaient comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives ; et à l'aide d'un test de Fischer exact pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité était fixé à  $p=0.05$  pour toutes les analyses. Les Odds ratios et leurs indices de confiance à 95 % (IC 95%) associés ont été obtenus à partir d'une régression logistique.

La survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de chirurgie. La survie globale (SG) était calculée jusqu'à la date du décès. La survie sans progression (SSP) était calculée jusqu'à la date de progression ou décès. Les patients en vie sans progression étaient censurés à leur date de dernière nouvelles. Les facteurs pronostics de la SG et de la SSP étaient étudiés à l'aide d'un modèle de Cox. Le logiciel était Stata v13.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. CollegeStation, TX: StataCorp LP).



## RESULTATS

### 1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

#### 1.1. Diagramme de flux

(Cf. Graphique 3)

245 patientes ont été traitées par chimiothérapie néo-adjuvante pour un cancer du sein de janvier 2010 à janvier 2013 au Centre Oscar Lambret. 160 patientes (65%) répondaient aux critères d'inclusion, 85 patientes (35%) étaient exclues.

Les 85 patientes exclues se répartissaient selon les critères suivants : 2 patientes présentaient (2,3%) une masse axillaire à l'examen clinique sans autre localisation intra mammaire, 12 patientes (14%) présentaient une maladie poly métastatique, 10 patientes (11,7 %) ont refusé la prise en charge proposée ou ont bénéficié d'une partie de leur prise en charge dans un autre établissement et 61 (72%) avaient une indication de mastectomie totale quel que soit la réponse à la CNA. Parmi ces 61 patientes, 46 (75%) avaient un cancer inflammatoire T4d, 3 patientes (5%) présentaient une atteinte cutanée T4b sous la forme de lésions ulcérées, 3 patientes (5%) présentaient une récurrence homolatérale, 9 patientes (6,8%) avaient une lésion multicentrique ou multifocale non accessible à un geste chirurgical partiel.

Parmi les patientes 160 patientes incluses, 5 patientes (3%) présentaient des cancers bilatéraux (la lésion controlatérale ne relevait pas d'une indication de chimiothérapie, une seule inclusion a donc été réalisée pour ces patientes), 3 (1,8%) patientes avaient une maladie oligométastatique (2 patientes avec une métastase pulmonaire unique et 1 patiente avec une métastase osseuse unique) et 8 patientes (5%) présentaient des cancers bifocaux.

## 1.2. Caractéristiques de la population

(Cf. tableau 1 et 2)

### Caractéristiques générales et cliniques

Les caractéristiques démographiques et générales de notre population globale sont détaillées dans le tableau 1.

L'âge moyen des patientes était de 47,2 ans [27 – 69]; 8 patientes seulement étaient diabétiques (5%), 16 patientes (10%) présentaient un tabagisme actif, 66 patientes (46%) étaient en surpoids ou obèse (IMC  $\geq 25$ ). On comptait 100 patientes (63 %) en période d'activité génitale et 46 patientes (29%) en ménopause. 41 recherches (26%) de mutation BRCA ont été réalisées dans notre population, on retrouvait 15 patientes mutées soit 9 % de la population étudiée. (Cf. tableau 1).

Concernant les caractéristiques cliniques (Cf. tableau 2), la découverte du cancer du sein était liée à la présence de signes cliniques pour 140 patientes (87%), ou secondaire à la réalisation d'une mammographie dans le cadre du dépistage organisé pour 14 patientes (9 %). Dans notre population la taille clinique initiale moyenne était de 50 mm [25 - 90] plus précisément 106 patientes (66%) présentaient une tumeur au stade T2 (selon la classification TNM, Cf annexe 1), et 41 patientes au stade T3 (26 %). Une atteinte ganglionnaire clinique était retrouvée pour 77 patientes (48%).

### Caractéristiques histologiques

En ce qui concerne les caractéristiques histologiques (cf. tableau 3) des tumeurs lors de la biopsie initiale, il s'agissaient d'un carcinome canalaire infiltrant pour 146 patientes (93%) et d'un carcinome lobulaire pour 3 patientes (2%). Le grade histopronostique des tumeurs se répartissait en grade 2 dans 41 % des cas (66 patientes) et en grade 3 dans 56 % des cas (89 patientes).

Les tumeurs étaient hormonodépendantes pour 74 patientes (47%) et hormono négatives pour 84 patientes (53 %). La protéine Her 2 était surexprimée pour 34 patientes (21%).

En regroupant les tumeurs selon les sous types tumoraux, on retrouvait 66 patientes (42%) qui présentaient une tumeur triple négative, 58 patientes (37%) une tumeur RH + / Her 2 - et 34 patientes (21%) une tumeur Her 2+. Les 34 tumeurs Her 2+ se répartissaient en 16 tumeurs RH + (10%) et 18 tumeurs RH - (11%).

## 2. BILAN D'IMAGERIE RÉALISÉ

Lors du bilan d'imagerie initial (cf. tableau 4), toutes les patientes ont eu recours à une échographie mammaire, et une mammographie a été réalisé pour 127 patientes (79 %).

Concernant l'IRM mammaire, 46 patientes (29%) ont bénéficié d'une IRM mammaire avant le début de la CNA, puis 14 patientes (9%) après la chimiothérapie. Si on s'intéresse aux patientes ayant eu une IRM faite avant et après chimiothérapie, on retrouve seulement 9 patientes (6%) dont 6 patientes âgées de moins de 40 ans.

La taille tumorale moyenne initiale était de 36,5 mm [10 - 120] et 39,3 mm [0 - 100], en échographie, et en mammographie respectivement. La taille tumorale post chimiothérapie était de 16,5 mm [0-76] et 23,8 mm [0-100] respectivement. On retrouvait la présence de micro calcifications à la mammographie chez 56 patientes (37%), parmi elles 26 (47%) avaient un foyer de micro calcifications étendues. Le bilan d'imagerie initial (échographie, mammographie +/- IRM) a permis de détecter une deuxième lésion suspecte chez 23 patientes (14 %), les biopsies complémentaires réalisées ont permis le diagnostic de carcinome canalaire bifocaux chez 8 patientes. Un clip était posé au sein de la masse tumorale pour 153 patientes (96 %).

Un bilan d'extension a été réalisé dans 97 % des cas (156 patientes) correspondant à une TEP dans 65 % des cas (102 / 156) et un TDM TAP chez 48 patientes (31 %).

Concernant l'évaluation ganglionnaire, 85 patientes (57%) présentaient un ganglion suspect à l'échographie, ce qui a amené à réaliser 49 (33%) cytoponctions ou biopsies axillaires, dont 35 se sont avérées positives (71%).

### **3. CHIMIOTHÉRAPIE :**

#### **3.1. Indications de CNA**

Les deux indications principales pour l'instauration du traitement par chimiothérapie néo-adjuvante étaient, la réduction de taille tumorale pour 149 patientes (93%), et les caractéristiques tumorales histologiques pour 103 patientes (64%).

#### **3.2. Type de CNA réalisée**

(Cf. Graphique 4)

160 patientes étaient éligibles à une chimiothérapie néo-adjuvante, 124 patientes (78 %) étaient dans le groupe recevant le protocole 3 cures de FEC100 et 3 cures de Docétaxel (Taxotère®) et 36 patientes (23%) étaient dans le groupe 3 cures de FEC100 puis 3 cures de docétaxel (taxotère ®) associée au Trastuzumab. Parmi les 124 patientes du groupe FEC 100/ Docétaxel, 102 (82%) recevaient le protocole standard, les 22 autres patientes (18%) recevaient un protocole modifié (réduction de doses, changement de chimiothérapie, réduction de cures) pour toxicités chimio-induites, progression tumorale, complications infectieuses ou protocole d'étude. Pour les 36 patientes du groupe FEC100/Docétaxel associé au Trastuzumab, 5 patientes (14%) avaient un protocole modifié. Le traitement médical s'étalait sur une période moyenne de 3,5 mois [2.5-4.4]. Les patientes étaient ensuite opérées dans un délai moyen de 1,4 mois [0,3 – 19 ,6] après la fin de la chimiothérapie.

## 4. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

### 4.1. Type de chirurgie

(Cf. tableau 5)

Avant CNA, une indication de mastectomie totale était retenue pour 139 patientes (87%). Les 20 autres patientes devaient bénéficier d'un traitement conservateur, dont 4 (3%) par mastectomie partielle simple et 16 (10%) par mastectomie partielle avec oncoplastie. Après chimiothérapie néo-adjuvante, il a été réalisé 38 traitements radicaux (24%) et 122 traitements conservateurs (76%) se répartissant en 83 mastectomies partielles simples (68%), en 39 mastectomies partielles avec geste d'oncoplastie (32%). Parmi les patientes ayant eu une MP avec oncoplastie (n= 39), on comptait 33 MP avec oncoplasties simples (85%) et 6 MP avec oncoplasties complexes (15%).

Concernant les 12 reprises chirurgicales pour berges non saines (10%), 4 patientes (33%) ont eu une recoupe chirurgicale des berges et 7 patientes (58%) ont eu une mastectomie totale complémentaire dont une associée à un geste de reconstruction mammaire immédiate. On obtient donc dans la population étudiée 45 mastectomies totales (28%) et 115 traitements conservateurs (72%) dont 38 oncoplasties (33%) et 77 mastectomies partielles simples (67%).

En ce qui concerne le geste axillaire, 117 patientes (73 %) ont bénéficié d'un curage axillaire dont 13 patientes (11%) pour un prélèvement du ganglion sentinelle positif (4 curages réalisés dans un second temps opératoire).

Deux reconstructions mammaires immédiates ont été réalisées, un lambeau pédiculé du grand dorsal et une pose d'expandeur.



## **4.2. Réduction du geste chirurgical liée à la CNA**

Les conversions des traitements chirurgicaux sont expliquées dans le tableau 6.

Parmi Les 139 patientes (87%) devant subir une mastectomie totale avant chimiothérapie, 43 patientes (31%) ont eu un traitement radical, et 96 patientes (69%) ont pu accéder à un traitement conservateur (63 mastectomies partielles simples et 33 MP+onco) soit un taux de conversion mastectomie totale vs traitement conservateur de 69% (96 /139) dans notre étude.

Les 16 patientes (10%) éligibles d'emblée à un traitement chirurgical conservateur avec oncoplastie ont en fait bénéficié pour 10 patientes (62%) d'une mastectomie partielle simple, pour une patiente d'une mastectomie totale devant une progression tumorale et pour 5 patientes (31%) d'une MP avec oncoplastie comme prévu initialement.

Soit au total, un taux de simplification du geste chirurgical de 106/159 (66.7%).

Concernant les 4 patientes (3%) éligibles d'emblée à un traitement conservateur simple, 3 ont pu bénéficier de ce traitement post chimiothérapie sans complications. Une patiente présentait des berges envahies lors du premier geste chirurgical par mastectomie partielle simple, elle a donc eu secondairement une mastectomie totale.

## **4.3. Les Complications post opératoires**

Notre taux de complication global est de 8% (12/160) (cf tableau 7).

Parmi les complications, on retrouve 6 abcès mammaires (4%) dont deux ayant nécessité un drainage chirurgical, un seul hématome (1%) drainé chirurgicalement, 4 désunions de cicatrices (2%) résolues par des soins locaux et une nécrose cutanée (1%) ayant nécessité une VAC thérapie.

En ce qui concerne les reprises chirurgicales (13%), 4 patientes (2%) ont été reprises secondairement en curage axillaire et 12 patientes (10%) ont été reprises pour berges non saines. Parmi les 12 patientes ayant eu une reprise pour berges non saines, une lésion résiduelle a été retrouvée pour 6 patientes (55%) après reprise chirurgicale. En ce qui concerne

les complications globales post opératoires, on ne retrouvait pas de différence significative entre les patientes ayant eu une MP par rapport aux patientes traitées par MT (MP 9% vs 6%,  $p = 0.57$ ).

Il en est de même si on compare le taux de complications entre les MP simples et les MP avec oncoplasties (MP 7% vs MP+onco 14%,  $p = 0.23$ ). En dehors d'un taux significativement plus élevé de désunion dans le groupe MP + oncoplastie que dans le groupe MP simple ( 8% vs 0 %,  $p = 0.01$ ).

#### **4.4. Les facteurs de risques de reprises chirurgicales pour berges**

##### **non saines**

( cf tableau 8 )

Parmi les 122 patientes ayant eu un traitement conservateur, 109 patientes (89 %) avaient des berges saines et 12 patientes (10%) avaient des berges non saines dans les tableaux et graphiques. La réponse histologique apparaissait comme facteur de risque de reprises pour berges non saines. Il y avait significativement plus de réponse histologique complète (TA selon la classification de Sataloff) en cas de berges saines (BS 46% vs BNS 15%,  $p < 0.001$ ) et plus de réponse histologique TC en cas de berges non saines (BNS 54% vs BS 9%,  $p < 0,001$ ; OR=17.5 [3.2-96.9]). Les patientes TC avaient 17.5 fois plus de risques d'avoir des berges non saines que les patientes TA (OR : 17.5 [3.2-96.9],  $p=0.001$ ). Les autres facteurs testés n'apparaissaient pas comme facteurs de risques de berges non saines.

#### **4.5. Les facteurs de risques de mastectomie totale**

La population étudiée, séparée en deux groupes MP et MT était homogène en ce qui concerne les caractéristiques démographiques générales (cf. tableau1), excepté pour le résultat de la mutation où il y avait significativement plus de patientes non porteuses de mutation génétique dans le groupe MP par rapport au groupe MT (MP 20% vs MT 5%,  $p = 0,03$ ).

Les caractéristiques cliniques initiales (cf. tableau 9) étaient comparables entre les deux groupes MP et MT, en dehors de la taille clinique initiale où il y avait significativement plus de tumeurs de moins de 5 cm (T0-T1-T2) dans le groupe MP (MP 83% vs MT48 %,  $p < 0,001$ ) et plus de tumeurs de plus de 5 cm (T3-T4) dans le groupe MT (MT 52% vs MP 17 %,  $p < 0,001$ ) (cf. tableau 9). Les patientes T3-T4b avaient 5,4 fois plus de risque d'avoir une MT que les patientes T0-T1-T2 (OR = 5.4, [2.6– 11.7],  $p < 0.001$ ).

La présence de micro calcifications était significativement plus importante dans le groupe MT par rapport au groupe MP au bilan préCT (MT 51% vs MP 31%,  $p = 0.03$ ) et post CT (MT 55% vs MP31 %,  $p = 0.01$ ) et plus précisément la présence de microcalcifications étendues au bilan post CT était un facteur de risque de mastectomie totale (OR : 3.2, [1.3-7.6],  $p = 0.009$ ).

Si on analyse la réponse histologique selon Sataloff en fonction du geste chirurgical réalisé, on remarque qu'il y avait plus de réponse Sataloff TA dans le groupe MP par rapport au groupe MT (MP 44% vs MT 31%,  $p = 0.04$  ). Et plus de réponse TD dans le groupe MT par rapport au traitement conservateur (MT 22% vs MP 8%,  $p = 0,04$ ). Les patientes présentant une réponse TD ont 4 fois plus de risque d'avoir une mastectomie totale que les patientes TA (OR : 4.0, [1.4 – 11.7],  $p = 0.01$ )

Les lésions bifocales et les sous types tumoraux n'apparaissent pas comme facteur de risque de Mastectomie totale ( $p = 1$  et 0.90). (Cf. tableau 8)

## 5. LA RÉPONSE TUMORALE

### 5.1. La réponse clinique et radiologique

Lors du bilan de réévaluation post chimiothérapie, le taux de réponse clinique complète au niveau mammaire était de 42% (67 patientes sur 159) contre 32% pour le taux de réponse complète en échographie et 23% en mammographie. (Cf. tableau 10)

### 5.2. La réponse tumorale histologique

Concernant la réponse histologique globale (tableau 11), on observe que 64 patientes (40%) avaient une réponse histologique complète pCR (TA selon la classification de Sataloff), et parmi ces 64 patientes, 51 patientes présentaient une réponse complète ganglionnaire et mammaire (TA, NA, NB) (80%). 10 patientes (6.2%) ne présentaient aucune réponse à la chimiothérapie ni au niveau de la tumeur, ni au niveau ganglionnaire (TD-ND).

Si on analyse la réponse histologique en fonction des sous types tumoraux (tableau 12), on retrouve significativement plus de réponses histologiques complètes (TA selon Sataloff) dans le groupe RH-/Her 2- par rapport au groupe RH+ / Her 2- ( TN 56% vs RH+/Her 2- 23%,  $p = 0,001$ ), et plus de réponse non complète (TB TC TD selon Sataloff chez les patientes RH +/- Her 2- par rapport aux patientes RH- / Her 2- ( RH +/- her- 77% vs TN 44%,  $p = 0.001$ ). Les patientes triples négatives ont 0.2 fois moins de risque d'avoir une réponse incomplète que les RH+/Her 2- (OR=0.23, IC95 [0.1-0.5],  $p<0.001$ )

### **5.3. Cas particuliers de mastectomie totale et réponse pathologique complète**

Nous retrouvons dans notre étude 14 patientes (31%) ayant subi une mastectomie totale alors qu'elles étaient en fait en réponse pathologique complète Sataloff TA. (Cf. tableau 9)

Les causes de mastectomies totales chez ces patientes étaient : la présence d'une mutation BRCA2 chez trois patientes, une contre-indication à la radiothérapie (connue a posteriori) pour 2 patientes, un cancer bifocal non réévalué après chimiothérapie chez 3 patientes, une patiente demandeuse d'un traitement radical pour un antécédent de cancer controlatéral.

Une patiente présentait une réponse fragmentée au bilan de réévaluation post CT. Une autre patiente (RH - / Her 2 +) présentait une réponse partielle au bilan de réévaluation et enfin, deux patientes ont été reprises en mastectomie totale pour berges non saines (berges non saines sur un contingent in situ ou berges non saines sur un foyer infiltrant de petite taille ).

## 6. DONNÉES DE SURVIE

11 patientes étaient décédées soit 7% de la population. Le taux de survie globale à 3 ans est donc de 89% (IC 95% [2.2-2.8]) (29 décès ou progression (18%)). Le taux de survie sans progression SSP à 3 ans était de 78%. 7 patientes sur 160 (4%) ont présenté une récurrence loco régionale et parmi elles 5 (3%) avaient une récurrence intra-mammaire seule.

### 6.1. Survie globale

La survie globale était significativement supérieure dans le groupe réponse histologique complète (TA selon Sataloff) par rapport au groupe réponse non complète ( $p = 0,048$ , OR : 8,0 [1,01-62,4]) (cf. tableau 13 et graphique 4).

Les analyses de survie globale ne retrouvaient pas de différence significative pour les sous-groupes étudiés : le type de chirurgie ( $p = 0,19$  ; OR = 2,3 [0,7 – 7,9]) et les sous types tumoraux ( $p = 0,74$  et  $p = 0,54$ ).

### 6.2. Survie sans progression

Les analyses de survie sans progression ne retrouvaient pas de différence significative entre les sous-groupes étudiés. Plus particulièrement, le taux de survie sans progression dans la population n' était pas significativement différent en fonction du type de chirurgie ( $p = 0,74$ ), et du phénotype tumoral ( $p = 0,36$  et  $0,09$ ). La survie sans progression était significativement supérieure dans le groupe réponse complète selon Sataloff par rapport au groupe réponse non complète ( $p = 0,007$  ; OR : 3,7 [1,4- 9,8]) (Cf. tableau 13 et graphique 5). De la même façon, la survie sans progression était significativement supérieure chez les patientes ayant eu une réponse complète par rapport aux patientes ayant une réponse non complète dans le groupe mastectomie partielle ( $p = 0,04$  ; OR = 0,4 [0,1- 0,95]). (Cf. tableau 13 et graphique 6).

## DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux de la prise en charge chirurgicale mammaire après CNA pour un cancer du sein. Nous avons cherché à identifier si notre geste chirurgical était adapté à la réponse tumorale après CNA au sein d'une population composée de 160 patientes traitées au Centre Oscar Lambret de Lille par Anthracyclines et Taxanes.

### 1. MÉTHODOLOGIE

Il s'agissait d'une étude monocentrique réalisée entre 2010 et 2013. Cette période permettait un recueil homogène des données puisque la prise en charge et l'évaluation pré et post CNA était standardisée, ce qui limitait le risque de biais déjà présents en cas d'étude rétrospective. En effet, toutes les patientes bénéficiaient d'une évaluation initiale, à trois cures et à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante par un examen clinique et un bilan d'imagerie comprenant un bilan mammaire et axillaire.

Concernant les pratiques chirurgicales après CNA, nous avons déjà recours lors de cette période aux traitements conservateurs et aux techniques d'oncoplastie, par conséquent nos données recueillies étaient représentatives des pratiques chirurgicales actuelles.

Le but de l'étude était de savoir si notre geste chirurgical mammaire était en adéquation avec la réponse tumorale ce qui explique nos critères de sélection de la population avec exclusion de toutes les patientes ayant une indication de mastectomie totale quelle que soit la réponse à la CNA (cancers inflammatoires et cancers multicentriques, par exemple). Dans ces conditions, nous avons probablement sous-estimé le taux de mastectomie totale et de pCR lors de l'analyse.

Nous nous sommes attachés à évaluer la prise en charge chirurgicale en ne prenant en compte que le geste mammaire. La problématique du ganglion sentinelle avant ou après chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été traitée ici puisque pendant cette période toutes les patientes ont bénéficié d'une évaluation ganglionnaire après CNA dans le cadre d'un protocole de recherche pour l'étude Ganéa 2. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique cherchant à évaluer la technique du ganglion axillaire sentinelle chez des patientes préalablement traitées par CNA pour un cancer du sein. Dans ces conditions, la réponse tumorale histologique n'était évaluée dans notre étude que par la classification mammaire de Sataloff sans prendre en compte la réponse ganglionnaire. La définition de la pCR est variable dans la littérature, on retrouve la classification de Chevalier, de Sataloff ou plus récemment ypTN. La classification de Chevallier (77) publiée en 1993 englobe la réponse histologique au niveau mammaire et ganglionnaire de manière imprécise, et individualise un groupe 3 de répondeurs partiels qui s'avèrent assez global et hétérogène. En 1995, Sataloff et al. (78) ont publié une classification de la réponse histologique mammaire et ganglionnaire corrélée à des données de survie. Cette classification est plus précise séparant la réponse mammaire et la réponse ganglionnaire. La définition de la pCR par ypTN diffère selon les auteurs et les comités d'experts. La réponse histologique complète = ypT0N0 ne tolère aucun résidu tumoral invasif ou in situ mammaire ou axillaire. Parfois, cette définition n'est appliquée qu'à la réponse mammaire pCR = ypT0, ou d'autres tolèrent un résidu mammaire focal in situ (ypT0/is ypN0) ou infiltrant de petite taille (ypT≤1mic ypN0), d'autres tolèrent un résidu ganglionnaire en plus (ypT≤1mic ypNis et ypT0/is ypNis). (55)

Dans notre étude, nous avons choisi de définir la réponse histologique complète selon la classification de Sataloff. En effet c'est la classification la plus couramment utilisée au Centre Oscar Lambret, elle présente l'avantage d'être reproductible, de mieux différencier les réponses partielles dans la tumeur initiale et de tenir compte distinctement de la réponse ganglionnaire



par rapport à la classification de Chevallier. Elle est également moins restrictive que la classification ypTN, en effet le stade TA tolère la présence d'un résidu tumoral in situ ou invasif de petite taille, ce qui n'a pas d'impact sur notre geste chirurgical.

Compte tenu de l'étude de la réponse mammaire seule après CNA dans notre population, la réponse histologique complète est définie par le TA de la classification mammaire de Sataloff. Ces choix méthodologiques peuvent induire un biais potentiel lié à une surestimation des taux de pCR et un biais d'interprétation des résultats concernant la survie et la récurrence locale. A noter cependant que dans notre population, le taux de pCR est de 40 % (TA selon Sataloff) et parmi ces patientes 80% ont une réponse pathologique complète mammaire et axillaire (TA-NA-NB).

## 2. LA CONVERSION OU LA RÉDUCTION DES TRAITEMENTS

### CHIRURGICAUX

Dans notre étude le taux de MT après CNA était de 28% avec un taux de traitements conservateurs de 72% pour un taux de pCR de 40% (TA selon Sataloff). Nous retrouvons un taux de conversion de MT en MP de 69% et une simplification du geste chirurgical dans 66.7% des cas (incluant la réduction des traitements conservateurs, MP + onco vs MP simple).

Les résultats sont donc en accord avec les données de la littérature puisque le but initial de la CNA pour des cancers du sein d'emblée opérable était de réduire le taux de MT par réduction de la taille tumorale.

Le taux de traitement conservateur après CNA varie selon les études de 20 à 75 %. (79) Ces taux différents s'expliquent par des méthodologies très variables selon les études : radiothérapie adjuvante sans traitement chirurgical en cas de pCR, nombreuses patientes d'emblée éligible à un traitement conservateur initialement, et différences de protocoles de chimiothérapie. (69) (80) (64)

Ainsi, d'après l'étude du NSABP B18 publiée en 1997, les auteurs retrouvaient pour des tumeurs de plus de 5 cm un taux de traitement conservateur de 3% avant CNA et de 22% après CNA. Concernant la population globale, ils obtenaient un taux de 67% de traitements conservateurs après CNA mais un taux faible de conversion de 26%. Ce faible taux de conversion était expliqué par le fait qu'à l'inclusion 58% des patientes étaient déjà candidates à un traitement conservateur avant CNA. (34)(62)(62)(64) Dans la Méta-analyse de Mieog et al. en 2007 (64) regroupant 8 études randomisées, ils ont montré un taux de conversion de 16.6% pour un taux de pCR de 4 à 29% et une simplification du geste chirurgical de 25.6% des patientes, alors qu'initialement 39.3% des patientes avaient une indication de traitement conservateur. Ces taux sont faibles mais les études analysées étaient anciennes, avec des

protocoles de chimiothérapie et des pratiques chirurgicales différentes et peu comparables à nos pratiques actuelles.

Si on compare avec des données de la littérature plus récentes, plus comparables aux nôtres, après l'amélioration des protocoles de chimiothérapie, grâce à l'adjonction de nouvelles molécules (Taxanes et des thérapies ciblées). Dans l'étude ECTO publiée en 2009, les auteurs ont évalué chez 1350 patientes l'ajout de Taxanes (paclitaxel à un protocole de chimiothérapie à base d'Anthracyclines par Doxorubicine puis CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et Fluorouracile). Le taux de traitements conservateurs était significativement plus important dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante de (CNA 63% vs CP 34%,  $p < 0.001$ ) par rapport au groupe chirurgie première.(81) De même, l'étude GEPARUO, en 2006 incluait 607 patientes présentant un cancer du sein opérable ( $> \text{ ou } = 2 \text{ cm}$ ) et recevant une CNA par 8 semaines de Doxorubicine et Docétaxel ( ADOC ) ou un protocole de 24 semaines de Doxorubicine et Cyclophosphamide suivi par le Docétaxel (AC - DOC). Le taux de traitement conservateur était de 74,1% après reprises chirurgicales et significativement plus important dans le groupe AC-DOC ( AC-DOC 78.1% vs. ADOC 70.3%;  $p < .028$ ) avec un taux de pCR de 8,5% dans le groupe ADOC contre 15 % dans le groupe AC- DOC. Le taux de TC est comparable au notre, cependant ils ne mentionnent pas la proportion de patientes éligible à un TC avant CNA dans leur étude. (82)

Enfin, Barranger et al. en 2015 ont inclus 168 patientes d'emblée inéligible à un traitement conservateur et bénéficiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante par Anthracyclines, Cyclophosphamide, et 5-Fluorouracile (FEC100) suivi de taxanes. Ils retrouvaient un taux de conversion de 7% sans prendre en compte les reprises chirurgicales avec un taux de pCR de 26% dans le groupe traitement conservateur, ce qui est superposable aux résultats de notre étude. (83)

Actuellement, on constate avec l'optimisation des protocoles de chimiothérapie et le développement des thérapies ciblées une augmentation significative des taux de pCR mais

sans impact sur le taux de traitements conservateurs. En effet dans la méta-analyse de Kümmel et al. en 2014 les études récentes intégrant les Taxanes dans le protocole de CNA (GeparTRIO, NSABP 41 ... ) retrouvaient des taux de traitements conservateurs variant de 58 à 69% pour des taux de pCR ( ypT0 /Tis, ypN0) allant de 9 à 60%. En ce qui concerne les études incluant les thérapies ciblées ( NOAH, NeoALTTO...), les taux de traitements conservateurs variaient de 13 à 69 % pour des taux de pCR de 16 à 65%.

Notre taux de traitements conservateurs et notre taux de conversion paraissaient globalement supérieurs par rapport aux données de la littérature. Cependant il faut prendre en compte notre principal biais de sélection qui est l'exclusion de patientes avec des lésions multifocales ou multicentriques qui sont plus fréquemment éligibles à un traitement radical. De plus notre population était davantage sélectionnée sur les critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie, ainsi nous observons un taux faible de carcinomes lobulaires infiltrants (2%) alors que l'on sait que le taux de traitement conservateur est inférieur dans cette population. (45). Enfin 62% des patientes de notre étude présentaient une tumeur Her 2+ ou triple négative, il s'agit de tumeurs accédant à des taux de pCR plus élevés allant jusqu'à 65 % pour les tumeurs Her 2+et 83% pour les tumeurs triples négatives par rapport aux tumeurs RH + / Her 2- (35) et donc potentiellement plus candidates à un traitement conservateur. (35)

### 3. LES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DU TYPE DE TRAITEMENT

#### CHIRURGICAL

Dans notre étude, nous avons retrouvé comme facteur de risque de mastectomie totale, une taille clinique initiale de plus de 5cm (T3-T4b) (OR :5.4, IC 95 [2.6-11.7],  $p < 0.001$ ), la présence de micro calcifications pré (OR : 2.3, IC 95% [1.1-4.8],  $p = 0.02$ ) et post CNA (OR :2.8, IC 95 [1.3 – 5.9],  $p = 0.009$ ) et l'absence de réponse histologique tumorale (TD) (OR :4.0, IC95 [1.4-11.7],  $p = 0.01$ ).

Ces données sont en accord avec la littérature, en effet l'étude de Rouzier et al. en 2004 incluait 594 patientes présentant des cancers T2 – T3 éligibles avant CNA (3 ou 4 cycles de chimiothérapie à base d'Anthracyclines, FAC 50, AVCMF, FEC 56-60, FEC 100) à un traitement radical. Ils retrouvaient comme facteurs de risques de mastectomie totale : la taille tumorale initiale supérieure à 5 cm (T3) ( $p < 0,001$ ), le type histologique lobulaire ( $p = 0,04$ ), le grade histopronostique 1 ou 2 ( $p = 0,007$ ), et la multicentricité ( $p < 0,001$ ). La présence de microcalcifications ( $p = 0,46$ ) n'était pas un facteur prédictif dans cette étude. Le taux de conversion des traitements chirurgicaux était satisfaisant de 48%. (84) Dans une étude plus récente publiée en 2015 par B. Quentin et al., 247 patientes présentant une tumeur T2 à T4d étaient traitées par CNA. Ils ont mis en évidence un taux de conversion de 66% et avec comme facteurs de risques de mastectomie totale : la présence de microcalcifications (OR : 3,1 ; [1,3-7]) sur la mammographie initiale, et la taille clinique initiale (le stade cT3 (OR : 7,2 IC95 % [2,9—718,0]) et le stade cT4 (OR : 3,4 IC95 % [1,1—10,8])). Ce qui est en accord avec notre étude. Les autres facteurs étaient la multifocalité (OR 7,0 IC95 % [1,9—25,9]), le grade SBR 1 ou 2 (OR 3,1 IC95 % [1,3—7,4]), la surexpression d'Her 2 (OR 6,6 IC95 % [2,0—22,4]). (85)

Il en est de même pour l'étude de Criscitiello C et al. en 2013. Il s'agissait d'un essai prospectif multicentrique (NeoALTTO phase III trial) incluant 439 patientes qui étudiait les

facteurs prédictifs du traitement chirurgical dans une population sélectionnée surexprimant Her 2. Le protocole de CNA pouvant comprendre des Anthracyclines et Taxanes, plus ou moins Trastuzumab et/ou Lapatinib. Les facteurs prédictifs de MT retrouvés étaient la négativité des récepteurs aux œstrogènes ( $p= 0.005$ ), une tumeur initiale de plus de 5 cm ( $p < 0.0001$ ) et la présence d'une masse palpable résiduelle ( $p= 0.0001$ ). Ils ne retrouvaient pas d'association entre le type de chirurgie et la réponse radiologique ( $p= 0.86$ ). Les résultats sont à prendre avec un peu de recul, puisque cette étude présentait plusieurs problèmes méthodologiques. En effet, il s'agissait d'une étude internationale parfois réalisée dans des pays en voie de développement ayant des pratiques chirurgicales différentes (pas d'oncoplastie, moins de traitements conservateurs réalisés ( $p < 0.0001$ ) et un accès difficile à la radiothérapie dans certains centres, ce qui peut expliquer leur taux faible de TC ( 44% ) en regard d'une pCR de 65%.

La multifocalité et la présence de micro calcifications étendues sont des facteurs de risques de mastectomie totale et ont été pendant longtemps des indications d'emblée de mastectomie totale. (86)(87)(36) Les microcalcifications sont en effet souvent le reflet de la présence d'un contingent in situ qui ne répondent pas à la CNA. (88) Ce qui explique la proportion identique de microcalcifications avant et après CNA dans notre étude (37 % avant et après CNA au bilan mammographique). La multifocalité n'était pas retrouvé comme facteur de risque de MT dans notre étude probablement lié à un biais de sélection concernant les critères d'inclusion puisque nous avons exclues tous les cancers multicentrique ou multifocaux (>2 lésions).-De plus, dans notre étude la bifocalité et la présence de microcalcifications n'étaient pas une indication stricte de MT après CNA surtout depuis l'avènement de l'oncoplastie qui rend une exérèse large possible avec des marges satisfaisantes permettant d'élargir nos indications de traitement conservateur. (23)(35)(89)

Le type histologique, notamment la présence de carcinome lobulaire infiltrant est retrouvé par plusieurs études comme facteur de risque de mastectomie totale car cette tumeur

est moins chimio sensible avec des taux plus faible de pCR (CLI 6.2% vs CCI 17.4%,  $p < 0.001$ ) et de traitement conservateurs inférieurs par rapport au carcinome canalaire infiltrant ( CLI 35-59 vs CCI 55-71%,  $p < 0,0001$ ). (45)(90) Dans notre étude, nous n'avions pas retrouvé ce facteur de risque, ceci peut s'expliquer par la faible proportion de CLI (2%) dans notre population.

Concernant la réponse histologique comme facteur de risque de mastectomie totale, nos données sont en accord avec la littérature. L'étude de Ataseven en 2014 regroupant 6134 patientes issues de 3 études (GeparTrio, GeparQuattro, et GeparQuinto ) mettaient en évidence un taux de traitement conservateur de 66 % plus élevé pour les patients ayant atteint une pCR par rapport aux patients sans pCR (81,1 vs 62,4%).(35)(86) Pour Ataseven et al, d'autres facteurs peuvent interférer dans la décision de traitement chirurgical conservateur ou radical, comme les antécédents familiaux, la mutation BRCA, la contre-indication à la radiothérapie, le souhait des patients, les variables socio-économiques, le niveau d'instruction, et l'avis du chirurgien.(35)

#### 4. TRAITEMENT CONSERVATEUR ET REPRISES CHIRURGICALES

Chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur après chimiothérapie, nous avons mis en évidence un taux de reprises chirurgicales pour berges non saines de 10%. Nos données sont comparables aux données de la littérature, le taux de reprises pour berges non saines est compris entre 4 et 24%.(82)(83)(91) Ce taux est variable selon les études et dépend des taux de pCR, des pratiques chirurgicales mais essentiellement de la définition des marges. Il ne semble pas y avoir d'impact de la chimiothérapie néo-adjuvante sur le taux de berges non saines par rapport à la chimiothérapie adjuvante dans les récentes études de la littérature sauf pour l'étude de Volders.(91)

Les études s'intéressant spécifiquement aux marges sont peu nombreuses et parfois contradictoires. Ainsi dans l'étude de Karanlik et al. publiée en 2015, ils retrouvaient significativement plus de berges saines (définie par l'absence de tumeur au contact de la berge) dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante (110 patientes, 4 AC + 4 TxT) par rapport au groupe chirurgie première ( CNA 5% vs CP 16%,  $p = 0.02$ ) avec un taux de pCR ( ypt0 / tis ) de 37 %. (92) Par contre, Volders et al. ont publié une étude en 2016 sur 9910 patientes issues d'un registre, ils ont mis en évidence un taux de berges non saines (définies par l'absence de tumeur au contact de la berge) significativement plus important dans le groupe CNA, 24,3% par rapport au groupe de patientes présentant une tumeur d'emblée éligibles à une chirurgie première (CNA 24,3 % vs CP 10,2 % ; OR : 2,81 [ 2.31-3.42]  $p < 0,01$ ). Ces résultats doivent être nuancés car les deux groupes n'étaient pas comparables initialement (plus de CLI (CNA 11,3 % vs CP 9%;  $p < 0,001$ ), plus de Her 2+(CNA15,4 % vs CP 8,6 % ;  $p < 0,001$ ) dans le groupe CNA). De plus, les protocoles de chimiothérapies et taux de pCR n'étaient pas précisés. Les patientes étaient peu sélectionnées selon les caractéristiques tumorales dans le groupe



CNA (seulement 11,7 % de tumeurs triples négatives, 15 % de tumeurs Her 2+ et 85 % de tumeurs RH +).

En ce qui concerne les oncoplasties, elles permettent une exérèse plus large, et des marges plus importantes. Dans notre série, le taux de traitements conservateurs avec oncoplastie était de de 33 % sans reprises chirurgicale pour berges non saines répertoriées dans ce groupe. Si on considère la littérature, il existe peu d'études qui traitent des oncoplasties après CNA, on retrouve des taux d'oncoplasties variant de 5 à 35 % selon les centres mais le plus souvent aux alentours de 15 %. Les taux les plus élevés étant retrouvés dans les pratiques des centres de lutte contre le cancer.(83)(82)(93) De nombreuses études ont été publiées concernant la sureté de la chirurgie oncoplastique dans le traitement du cancer du sein, vis à vis des berges non saines, des récives locales et de la survie globale en cas de chirurgie première (94)(95)(96) mais beaucoup moins après CNA. (26)(22) Ainsi, dans l'étude de Mazouni et al. en 2013 évaluant l'oncoplastie après CNA, 45 patientes ont eu recours à une oncoplastie parmi 259 patientes (17%). Ils ne trouvaient pas de différences entre les deux groupes concernant le taux de reprises chirurgicales (MP 27% vs onco 31% , p = 0,72), de RLR (MP 5% vs onco 4%, p = 0,9) et le taux de récives locales (MP 5% vs onco 4%, p = 0,90 ). (26)

Dans notre étude nous avons mis en évidence comme facteur de risque de reprises chirurgicales pour berges non saines la réponse histologique selon Sataloff avec un sur risque en cas de réponse TC ( $p < 0,001$ , OR : 17.5 [3.2-96.9]). Par contre aucun autre facteur testé tel que les microcalcifications étendues, les sous types tumoraux et la taille clinique n'apparaissaient comme facteurs de risques de berges non saines.

La réponse histologique à la chimiothérapie est peu rapportée comme facteur de risque de berges non saines dans la littérature. Les facteurs de risques habituellement connus de reprises chirurgicales dans la chirurgie conservatrice première sont retrouvés dans la méta-

analyse de Singeltary en 2002 : le statut ganglionnaire, la grande taille tumorale, les embolies vasculaires, un contingent in situ extensif, le jeune âge, et le type histologique lobulaire. (97)

Peu d'études ont évalué les facteurs de risques après CNA dans la littérature :

Ainsi, dans l'étude de Soucy et al. en 2008, le taux de reprises pour berges non saines n'était pas influencé par la CNA (CNA 21% versus CP 18%;  $p = 0.52$ ). Les facteurs de risques de marges non saines étaient l'histologie lobulaire ( $p = 0.002$ ) et le statut positif des récepteurs hormonaux ( $p = 0.014$ ). (98) D'autres facteurs ont été retrouvés dans la littérature comme : la multifocalité, la réponse pathologique complète ( $p < 0,001$ ), une taille tumorale initiale de plus de 5 cm ( $p=0,021$ ), le bas grade histologique ( $p=.031$ ) et la positivité des récepteurs hormonaux ( $p = 0,006$ ). (92)(83)(91)

Nous n'avons pas retrouvé la plupart de ces facteurs de risques dans notre série probablement dû à un manque de puissance lié au faible effectif de la population (12 patientes avec BNS), de plus notre population globale comprenait une faible proportion de carcinomes lobulaires.

## 5. LES DONNÉES DE SURVIE ET LES RÉCIDIVES LOCO REGIONALES

### 5.1. Survie globale et survie sans récurrence

Dans notre étude le taux de survie globale et de SSP à 3 ans étaient de 89 % (IC 95% [ 80 - 94] ) et 78% (IC 95% [ 69 - 85]), respectivement. Nous avons montré une augmentation significative de la SG et la SSP en cas de pCR (  $p = 0,048$ , OR : 8,0 [1,01-62,4] et ( $p = 0,007$  ; OR : 3,7 [1,4- 9,8]). Nos données sont comparables aux données de la littérature.

La survie globale varie dans la littérature de 65 à 87% selon la méta-analyse de Mieog et al. (64). Dans l'étude du NSABP B27, la survie globale était de 83% à 5 ans et 75% à 8ans, et la survie sans progression de 71% à 5 ans et 62% à 8 ans. (70) Dans l'étude de Heys et al. en 2002, incluant 162 patients présentant un cancer du sein localement avancé et recevant 4 cycles de CVAP (cyclophosphamide / vincristine / doxorubicine / prednisone), puis soit 4 cycles supplémentaires de CVAP ou 4 cycles de docétaxel (100 mg / m<sup>2</sup>). Ils ont montré un taux de survie à 3 ans de l'ordre de 85%. (99) Enfin, Dans l'étude de Barranger et al. après un suivi de 41 mois, les taux de survie globale et de survie sans récurrence étaient identiques selon le geste chirurgical (SG : TC 77% [63-92] vs MT 77%[ 63-95]) et ( SSR : MP 74%[ 64-86] vs MT 59% [ 40-89],  $p > 0,05$ ). (83)

Nous avons retrouvé la pCR comme facteur pronostic de survie globale ( $p = 0,048$ , OR : 8,0 [1,01-62,4]) et de survie sans récurrence ( $p = 0,007$  ; OR : 3,7 [1,4- 9,8]). Cette notion est en effet retrouvée dans la littérature. (79)(56)(36)

Dans l'étude Noah, concernant les patientes Her 2+, ils montraient qu'une augmentation significative de la pCR ( trastu+ 44% vs trastu- 22%,  $p=0,0007$ ) était associée à une

augmentation de la SSP à 3 ans, (trastu+ 71% vs trastu- 56%,  $p = 0,013$  ; OR : 0,59 [38–0·90]). La réponse pathologique complète (pCR) était un prédicteur pronostique puissant de résultats à long terme, avec une meilleure SG et SSP de manière significative. (67)

Dans notre étude nous n'avions pas retrouvé de différences de survie globale ou survie sans récurrence selon le phénotype tumoral ( $p = 0,74$ ,  $p = 0,54$ ,  $p = 0,36$  et  $0,09$ ). Cette donnée est cependant retrouvée dans plusieurs publications (100). Dans l'étude de Engstrom en 2013 après un suivi de 6,4 ans, montraient une meilleure survie pour le sous type Luminal A (SSR = 80%) suivi de près par le luminal B /Her 2- avec une survie sans récurrence à 5 ans supérieure à 75% . Les sous-types Her 2/Rh - avaient le plus mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans d'environ 50%. Les sous types triples négatif et Her 2+ ont montrés le moins bon pronostic surtout au cours des 5 premières années suivant le diagnostic. Après 5 ans, la survie sans récurrence n'était pas différente entre les sous types moléculaires. (100)

## **5.2. Les Récidives loco régionales (RLR)**

Dans notre étude, 18 patientes (11,2%) ont présenté une récurrence globale, 7 patientes (4 %) présentaient une RLR seule, dont 5 (3 %) une récurrence intra-mammaire sans envahissement axillaire pour un suivi médian de 2,7 an.

Les taux de RLR reportés dans la littérature varient selon les études de 3 à 20 % (Mieog (taux de RLR de 3 à 20 %), NSABP B18 (RLR de 16% à 9 ans), EORTC 10902 (RLR 14% à 56 mois de suivi)). La méthodologie fait varier ce taux de façon importante selon les critères tumoraux de la population étudiée, les critères d'inclusion et d'exclusion, les protocoles de chimiothérapie, la définition de la récurrence (intra mammaire, locorégionale ou locorégionale et métastatique), la définition des berges, les traitements adjuvants et surtout la période de suivi.

Dans la méta-analyse de Meigog en 2007, ils ont retrouvé des taux de récurrences loco régionales variant de 1,8 à 24% après exclusion des études où certaines patientes n'avaient pas de traitement chirurgical systématique après la CNA et ce taux n'était pas différent qu'il s'agisse d'un traitement radical (7,4%) ou d'un traitement conservateur (8,4%).(64) Si on compare à des données plus récentes, comme l'étude de Barranger et al. Ils ont retrouvé un taux de récurrences locales (correspondant à une récurrence mammaire homolatérale et/ou ganglionnaire axillaire, sus claviculaire et chaîne mammaire interne ) de 3,4% après 3,4 ans de suivi.

Notre taux de récurrences est faible, en accord avec l'étude de Barranger et al, mais il est à nuancer car notre période de suivi était faible (de 2,7 ans) et nous avons exclu des patientes à risque de récurrence (l'exclusion des cancers multifocaux et multicentriques et des cancers inflammatoires). De plus, le suivi des patientes n'étant pas réalisé au sein de notre structure, nous avons de nombreuses données manquantes sur l'état de santé des patientes, ce qui peut être responsable d'un biais d'information.

## 6. PCR, CHIRURGIE ET SOUS TYPES TUMORAUX

### 6.1. pCR et phénotypes tumoraux

Dans notre étude, nous avons retrouvé significativement plus de réponses histologiques complètes (TA selon Sataloff ) dans le groupe triple négatif par rapport au groupe RH+/Her 2- ( TN 56% vs RH+/Her 2- 23%,  $p=0,001$ ), et plus de réponses non complètes (TB-TC-TD selon Sataloff chez les patientes RH +/- Her 2- par rapport aux patientes triples négatives (RH +/-Her 2 - 77% vs TN 44%,  $p= 0.001$ ).

L'influence des phénotypes tumoraux sur la pCR est en accord avec des données récentes de la littérature. En effet, depuis plusieurs années on sait que la réponse histologique complète diffère selon les sous types tumoraux. (48)(101) Swisher et al. en 2016 retrouvait un taux de pCR (ypT0/ypN0) global de 32 % significativement différent ( $p<0.001$ ) selon le phénotype tumoral : de 16.5 % pour les patientes RH+/Her 2 -, 55% pour les patientes Her 2+( 45.7 % pour RH/Her 2+, 72.4 % pour RH-/Her 2 ) et 42.0 % pour les patientes triples négatives. (102) Ataseven B. et al. Dans sa revue de la littérature en 2016, retrouvait un taux de pCR pouvant aller jusque 83 % pour les tumeurs triples négatives et jusque 65 % pour les tumeurs Her 2+. (35)

Ces données ont une influence importante sur le pronostic. En effet, Le taux de pCR après la chimiothérapie néo-adjuvante est associé à un meilleur pronostic chez les patients Her 2 +/- RH – ou Her 2 - / RH -. (56)

## 6.2. Chirurgie et phénotypes tumoraux

Dans notre série, les taux de mastectomie partielle et de mastectomie totale étaient comparables entre les différents sous types tumoraux ( $p = 0,79$ ) (tumeurs triples négatives (MP 40% vs MT 46 %  $p = 0,79$ ), Her 2 +(MP 24% vs MT 16%,  $p = 0,90$  ) et RH + / Her 2 - (MP 36% vs MT 38%,  $p=0,79$ ). Nous n'avons pas montré de différences de prise en charge chirurgicale des patientes selon le sous type tumoral, même si la réponse tumorale était variable dans ces groupes (plus de TA dans le groupe triple négatif).

Ces données sont confirmées par l'étude de Spanheimer et al. publiée en 2012, 72 patientes présentant des tumeurs T2 ou T3, étaient prises en charge par chimiothérapie néo-adjuvante (Adriamycin, Cyclophosphamide, et Paclitaxel, Trastuzumab si Her 2+). Le taux de conversion global était de 46 % pour un taux de pCR (ypT0/ ypN0) de 18%. Ils ne retrouvaient pas de différence significative ( $p = 0,7$ ) entre les taux de conversion selon le sous type tumoral, avec des taux de 42, 36 et 53% pour les tumeurs triples négatives, Her 2 surexprimée et RH - / Her 2-, respectivement. (103) Dans la méta-analyse de Kümmel et al. cette notion est aussi évoquée, malgré l'augmentation des taux de pCR, le taux de traitements conservateurs est resté stable quel que soit le sous type tumoral. Mais ce taux de pCR est prédictif d'un meilleur contrôle local et d'une augmentation de la survie globale et la survie sans récurrence. (102) (79)

## 7. EVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE SELON LE GESTE CHIRURGICAL

Concernant l'IRM mammaire, 46 patientes (29%) ont bénéficié d'une IRM mammaire avant le début de la CNA, puis 14 patientes (9%) après la chimiothérapie. Si on s'intéresse aux patientes ayant eu une IRM faite avant et après chimiothérapie, on retrouve seulement 9 patientes (6%) dont 6 patientes âgées de moins de 40 ans.

Nous sommes surpris du faible taux de réalisation d'IRM mammaire pour l'évaluation de la réponse tumorale et surtout chez les patientes âgées de moins de 40 ans soit 22% de notre population puisqu'elles ont une indication à cet examen selon différentes sociétés savantes.

En effet, la Société européenne d'imagerie du sein (EUSOBI) a proposé la réalisation systématique d'une IRM mammaire en cas de CNA afin d'évaluer la taille tumorale, le nombre de lésions mais surtout comme imagerie de référence en fin de traitement, pour évaluer le résidu tumoral de manière plus précise. (104)

La HAS recommande dans un rapport en 2010 la réalisation d'une IRM mammaire en cas de discordance entre l'examen clinique, la mammographie et l'échographie, pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, et chez les femmes de moins de 40 ans. (105)

Si nous analysons la littérature s'intéressant à la place de l'IRM en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, les études sont très nombreuses.

L'IRM est l'examen évaluant le mieux la taille tumorale initiale (106) et le nombre de lésions (107).

Il s'agit d'un examen avec une sensibilité élevée et une spécificité basse, ce qui induit un risque de faux positifs non négligeable. Un tiers des foyers supplémentaires découvert par l'IRM



étant bénin, des biopsies complémentaires sont souvent nécessaires afin d'éviter des mastectomies par excès. (108) Plusieurs études ont comparé la capacité de l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale en imagerie post chimiothérapie (taux de concordance de 70 %) ou dans la prédiction de la taille tumorale résiduelle en anatomopathologie (taux de corrélation avoisinant les 70%). Ces études montraient toutes une supériorité de l'IRM. (109)(110)(111) Malgré, la bonne corrélation entre taille résiduelle en IRM et taille histologique il existe peu de données dans la littérature qui évaluent l'impact positif de l'utilisation de l'IRM préopératoire sur le taux de TC. (110)(79)

Dans notre étude, l'évaluation de la pCR repose donc peu sur des données IRM, cependant notre taux de traitements conservateurs est élevé et notre taux de mastectomies abusives faible (mastectomies totales ayant une pCR à l'histologie définitive ne justifiant pas un geste chirurgical radical). Nous retrouvons en effet 14 mastectomies (31%) totales inadéquates sur 45, après avoir éliminé les patientes qui présentaient une indication de mastectomie totale a posteriori (deux patientes ayant une contre-indication à la radiothérapie après analyse des champs d'irradiations antérieurs) ou qui présentaient une indication recevable de mastectomie totale, (3 patientes mutées BRCA et une patiente demandeuse d'un traitement radical), soit 8 patientes (18 %) ayant subi une mastectomie totale abusive.

L'étude de B. Quentin et al. retrouvait 33,8 % (N = 27) de mastectomies abusives dont les facteurs prédictifs étaient la négativité des récepteurs hormonaux (OR : 3 [0,99—9,05]) et le stade cT2 (OR : 4,2 [1,37—12,89]).(85)

L'intérêt de l'IRM est biaisé dans notre série car nous avons exclu les patientes qui présentaient des lésions multifocales (>2) ou multicentriques et du fait de sa faible prescription au sein de l'établissement. Il y a un intérêt à définir au sein de notre structure les indications de prescription de cet examen afin de standardiser les pratiques.



## CONCLUSION

Finalement, nous avons retrouvé en cas de chimiothérapie néo-adjuvante a visée de réduction tumorale des taux importants de traitements conservateurs (taux de conversion élevé de 69%). Cette augmentation des indications de traitements conservateurs est expliquée en partie par la pratique de la chirurgie oncoplastique.

Cette prise en charge est globalement en adéquation avec la réponse tumorale sans impact sur taux de complications, le taux de reprises chirurgicales et la survie globale.

Dans notre étude, le geste chirurgical est adapté à la réponse tumorale, reste cependant la problématique des mastectomies abusives. Il semble difficile d'évaluer de façon précise la pCR ou même la taille tumorale résiduelle par l'examen clinique et les examens d'imagerie tel que l'échographie et la mammographie. Notre taux de 18 % est acceptable. Néanmoins, il semble adéquat d'avoir recours à l'IRM en cas de discordance dans les résultats de ces examens. Une prise en charge multidisciplinaire est donc nécessaire afin d'optimiser les résultats du traitement conservateur. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer les modalités de réévaluation de la réponse tumorale qui permettrait une meilleure prédiction de la pCR et notamment la place de l'IRM dans ce challenge.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en Francemétropolitaine 1989-2013. 2016;187.
2. Guide médecin sur le cancer du sein Janvier 2010 [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
2. Anne McTiernan, et al. Behavioral Risk Factors in Breast cancer: Can Risk Be Modified ? The Oncologist.2003;8(4):326-34.
4. association du dépistage des cancers dans le nord [Internet]. Disponible sur: [adcn.fr](http://adcn.fr)
5. Bilan d'activité annuel en cancérologie au Centre Oscar Lambret 2014.
6. Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay J-R, et al. Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey. Ann Surg Oncol. oct 2015;22(11):3504-11.
7. Veronesi U, Zurrada S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. J Cancer Res Clin Oncol. 1996;122(2):74-7.
8. Halsted WS. I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894;20(5):497.
9. Harvey AM. Early contributions to the surgery of cancer: William S. Halsted, Hugh H. Young and John G. Clark. Johns Hopkins Med J. déc 1974;135(6):399-417.
10. Winchester DP, Trabanino L, Lopez MJ. The evolution of surgery for breast cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2005;14(3):479-498.
11. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer. 1948;2(1):7.
12. Baclesse F, et al. radiotherapy breast cancer. Radiology Clin. 1950;19:283-96.
13. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 30 mars 1989;320(13):822-8.
14. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med. 2 juill 1981;305(1):6-11.
15. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1992;28A(4-5):801-5.

16. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 19 juill 2000;92(14):1143-50.
17. 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.* juin 2005;28(3):289-94.
18. Garusi C, Petit JY, Rietjens M, Lanfrey E. [Role of plastic surgery in the conservative treatment of breast cancer]. *Ann Chir Plast Esthét.* avr 1997;42(2):168-76.
19. Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Greuze M, Perry C. Integration of plastic surgery in the course of breast-conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality of tumor excision. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer.* 1998;152:202-11.
20. Clough KB, Baruch J. [Plastic surgery and conservative treatment of breast cancer. Indications and results]. *Ann Chir Plast Esthét.* déc 1992;37(6):682-92.
21. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg.* août 1999;104(2):409-20.
22. Vieira RA da C, Carrara GFA, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Folgueira MAAK. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Ann Med Surg.* sept 2016;10:61-8.
23. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou M-C. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* janv 2003;237(1):26-34.
24. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast Edinb Scotl.* août 2007;16(4):387-95.
25. Yiannakopoulou EC, Mathelin C. Oncoplastic breast conserving surgery and oncological outcome: Systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mai 2016;42(5):625-30.
26. Mazouni C, Naveau A, Kane A, Dunant A, Garbay J-R, Leymarie N, et al. The role of Oncoplastic Breast Surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *The Breast.* déc 2013;22(6):1189-93.
27. Bogusevicius A, Cepulienė D, Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results of oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer. *Breast J.* févr 2014;20(1):53-60.
28. Giacalone P-L, Roger P, Dubon O, El Gareh N, Daurés J-P, Laffargue F. [Lumpectomy vs oncoplastic surgery for breast-conserving therapy of cancer. A prospective study about 99 patients]. *Ann Chir.* avr 2006;131(4):256-61.
29. Munhoz AM, Aldrighi CM, Montag E, Arruda E, Brasil JA, Filassi JR, et al. Outcome analysis of immediate and delayed conservative breast surgery reconstruction with mastopexy and reduction mammoplasty techniques. *Ann Plast Surg.* sept 2011;67(3):220-5.

30. Fitoussi A, Couturaud B, Salmon RJ. Oncoplastie. Chir Oncoplastique Reconstr Dans Cancer Sein Tech Indic L'expérience L'Institut Curie. 2008;17-39.
31. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg*. août 1995;96(2):363-70.
32. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol*. mai 2010;17(5):1375-91.
33. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg*. oct 2012;99(10):1389-95.
34. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1997;15(7):2483-93.
35. Ataseven B, von Minckwitz G. The Impact of Neoadjuvant Treatment on Surgical Options and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. oct 2016;23(10):3093-9.
36. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2 mars 2015;22(5):1425-33.
37. Keam B, Im S-A, Park S, Nam B-H, Han S-W, Oh D-Y, et al. Nomogram predicting clinical outcomes in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2011;137(9):1301-8.
38. Pierga J-Y, Mouret E, Laurence V, Diéras V, Savigioni A, Beuzeboc P, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2003;39(8):1089-96.
39. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J, et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? *Br J Cancer*. 6 oct 2003;89(7):1185-91.
40. Kurz C, Obermair A, Nagele F, Czerwenka K, Schemper M, Kubista E, et al. [The value of the « vascular invasion » factor for prognosis of breast cancer]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. mai 1994;54(5):295-9.
41. M. Namer, J. Gligorov, E. Luporsi, D. Serin. Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence, Chimiothérapie adjuvante, [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr>
42. F. Ettore. Les paramètres prédictifs et pronostiques des cancers du sein nécessitant un traitement néoadjuvant;Recommandations francophones pour la pratique clinique « cancers du sein » Nice – Saint-Paul-de-Vence 2013 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr>
43. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. mai 2012;19(5):1508-16.

44. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard J-L, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* avr 2002;20(4):791-6.
45. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2014;144(1):153-62.
46. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 13 déc 2004;91(12):2012-7.
47. Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F, Amat S, Feillel V, Le Bouedec G, et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol.* juin 2003;22(6):1319-25.
48. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2005;11(16):5678-85.
49. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 9 janv 2013;24(9):2206-23.
50. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26(suppl 5):v8-30.
51. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* juin 2014;25(6):1128-36.
52. Brain E, Garrino C, Misset JL, Carbonero IG, Itzhaki M, Cvitkovic E, et al. Long-term prognostic and predictive factors in 107 stage II/III breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1360-7.
53. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1998;16(8):2672-85.
54. Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Walker LG, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg.* févr 1998;175(2):127-32.
55. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol.* 20 mai 2012;30(15):1796-804.



56. von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol.* févr 2013;25(1):66-73.
57. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline–taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2010;124(1):133-40.
58. Darb-Esfahani S, Loibl S, Müller BM, Roller M, Denkert C, Komor M, et al. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast Cancer Res BCR.* 2009;11(5):R69.
59. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene Expression Profiles in Paraffin-Embedded Core Biopsy Tissue Predict Response to Chemotherapy in Women With Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 oct 2005;23(29):7265-77.
60. Veronesi U. New trends in the treatment of breast cancer at the Cancer Institute of Milan. *Am J Roentgenol.* 1977;128(2):287–289.
61. Jacquillat CI, Weil M, Auclerc G, Sellami M, Auclerc MF, Khayat D, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancers: study of 143 patients. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer.* 1986;103:113-9.
62. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monogr.* 12 janv 2001;2001(30):96-102.
63. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2005;97(3):188-94.
64. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 1 oct 2007;94(10):1189-200.
65. Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncol Williston Park N.* juin 1997;11(6 Suppl 6):37-40.
66. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2005;23(16):3676-85.
67. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet.* 30 janv;375(9712):377-84.
68. R. Salmon , L. Ceugnart, J. Selz, C. Hennequin, F. Ettore , A. Gonçalves, A. Gonçalves. Les traitements néoadjuvants TNA , RPC Nice Saint Paul de Vence 2013 [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr/>
69. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005002.

70. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):778-85.
71. Mittendorf EA, Buchholz TA, Tucker SL, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Gonzalez-Angulo AM, et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg*. févr 2013;257(2):173-9.
72. Levy A, Borget I, Bahri M, Arnedos M, Rivin E, Vielh P, et al. Loco-regional control after neo-adjuvant chemotherapy and conservative treatment for locally advanced breast cancer patients. *Breast J*. août 2014;20(4):381-7.
73. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2010;28(16):2784-95.
74. Cheang MCU, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. *The Oncologist*. 5 janv 2015;20(5):474-82.
75. Sidoni A, Ferri I, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Detection of HER-2/neu (c-erbB-2) Overexpression and Amplification in Breast Carcinomas with Ambiguous Immunohistochemical Results. A Further Contribution to Defining the Role of Fluorescent In Situ Hybridization. *Anticancer Res*. 5 janv 2006;26(3B):2333-7.
76. RPC Saint-Paul-de-Vence 2007; Thérapies ciblées : détermination des cibles pour une application clinique [Internet]. 23-96; Disponible sur: <http://www.cours-rpc-nice-saintpaul.fr>
77. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*. juin 1993;16(3):223-8.
78. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. mars 1995;180(3):297-306.
79. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg*. 1 juill 2014;101(8):912-24.
80. van der Hage JH, van de Velde CC, Mieog SJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD005002.pub2/abstract>
81. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III Trial Evaluating the Addition of Paclitaxel to Doxorubicin Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil, As Adjuvant or Primary Systemic Therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2009;27(15):2474-81.
82. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer J-U, Costa SD, Gerber B, et al. Surgical Procedures After Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Results of the GEPAR DUO Trial. *Ann Surg Oncol*. nov 2006;13(11):1434-42.

83. Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, Cavrot C, Flipo B, Follana P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer*. oct 2015;15(5):e231-5.
84. Rouzier R, Mathieu M-C, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay J-R, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer*. 1 sept 2004;101(5):918-25.
85. Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante - main.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/971200/main.pdf>
86. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. avr 2015;22(4):1118-27.
87. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*. avr 2002;9(3):228-34.
88. Kuerer HM, Singletary SE, Buzdar AU, Ames FC, Valero V, Buchholz TA, et al. Surgical conservation planning after neoadjuvant chemotherapy for stage II and operable stage III breast carcinoma. *Am J Surg*. déc 2001;182(6):601-8.
89. Malhaire C, Hequet D, Falcou M-C, Feron J-G, Tardivon A, Leduey A, et al. Outcome of oncoplastic breast-conserving surgery following bracketing wire localization for large breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. août 2015;24(4):370-5.
90. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, Maaskant-Braat AJG, Nieuwenhuijzen G a. P, van der Heiden-van der Loo M, et al. Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. janv 2016;23(1):51-7.
91. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, Negenborn VL, Barbé E, Sietses C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2016;42(7):986-93.
92. Karanlik H, Ozgur I, Cabioglu N, Sen F, Erturk K, Kilic B, et al. Preoperative chemotherapy for T2 breast cancer is associated with improved surgical outcome. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. sept 2015;41(9):1226-33.
93. Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay J-R, et al. Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey. *Ann Surg Oncol*. oct 2015;22(11):3504-11.
94. Cassi LC, Vanni G, Petrella G, Orsaria P, Pistolese C, Russo GL, et al. Comparative study of oncoplastic versus non-oncoplastic breast conserving surgery in a group of 211 breast cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:2950-2954.
95. Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, Falcou M-C, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg*. févr 2010;125(2):454-62.

96. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol*. oct 2016;23(10):3247-58.
97. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg*. nov 2002;184(5):383-93.
98. Soucy G, Bélanger J, Leblanc G, Sideris L, Drolet P, Mitchell A, et al. Surgical Margins in Breast-Conservation Operations for Invasive Carcinoma: Does Neoadjuvant Chemotherapy Have an Impact? *J Am Coll Surg*. juin 2008;206(6):1116-21.
99. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer*. oct 2002;3 Suppl 2:S69-74.
100. Engstrøm MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. août 2013;140(3):463-73.
101. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2010;124(1):133-40.
102. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*. mars 2016;23(3):749-56.
103. Spanheimer PM, Carr JC, Thomas A, Sugg SL, Scott-Conner CEH, Liao J, et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer. *Am J Surg*. juill 2013;206(1):2-7.
104. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. juill 2008;18(7):1307-18.
105. HAS 2010. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension loco régionale préthérapeutique du cancer du sein ; Texte court recommandations HAS 2010 [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
106. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*. déc 1995;197(3):743-7.
107. Bilimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg Chic Ill 1960*. mai 2007;142(5):441-445-447.
108. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2003;180(4):901-10.
109. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. mars 2005;184(3):868-77.

110. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2015 [cité 11 mars 2016];15(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/662>
111. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 6 mars 2013;105(5):321-33.



## ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein 7e édition, 2010 .....	85
Graphique 1 : Les grandes évolution du traitement médical et chirurgical du cancer du sein .....	89
Graphique 2 : Déroulement de la prise en charge .....	91
Graphique 3 : Diagramme de flux .....	93
Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et générales de la population .....	95
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques initiales de la population .....	97
Tableau 3 : Caractéristiques histologiques tumorales.....	99
Tableau 4 : Bilan d'imagerie réalisé .....	101
Graphique 4 : Répartition du traitement médical.....	103
Tableau 5 : Modification du type de geste chirurgical envisagé.....	105
Tableau 6 : Conversion des prises en charges chirurgicales.....	107
Tableau 7 : Complications post opératoires selon le type de traitement chirurgical	109
Tableau 8 : Les facteurs de risques de reprises chirurgicales pour berges non saines .....	111
Tableau 9 : Les facteurs de risques de mastectomie totale après reprise chirurgicale .....	113
Tableau 10 : La réponse tumorale post chimiothérapie néo-adjuvante selon chaque méthode d'évaluation .....	115
Tableau 11 : La réponse tumorale histologique globale post chimiothérapie néo-adjuvante selon Sataloff .....	117
Tableau 12 : La réponse tumorale histologique selon Sataloff en fonction des sous types tumoraux .....	117
Tableau 13 : Facteurs pronostics de la survie avec un modèle de Cox univarié ....	119
Graphique 4 : Survie globale en fonction de la réponse histologique .....	121
Graphique 5 : Survie sans progression en fonction de la réponse histologique .....	121
Graphique 6 : Survie sans progression selon Sataloff et le type de chirurgie.....	123





## Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein 7e édition, 2010

---

### Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

#### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

**T1** : tumeur  $\leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension
- T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension
- T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur  $> 5$  cm dans sa plus grande dimension

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

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
  - T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
  - T4c : T4a + T4b
  - T4d : cancer inflammatoire
-

### Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

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

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

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

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

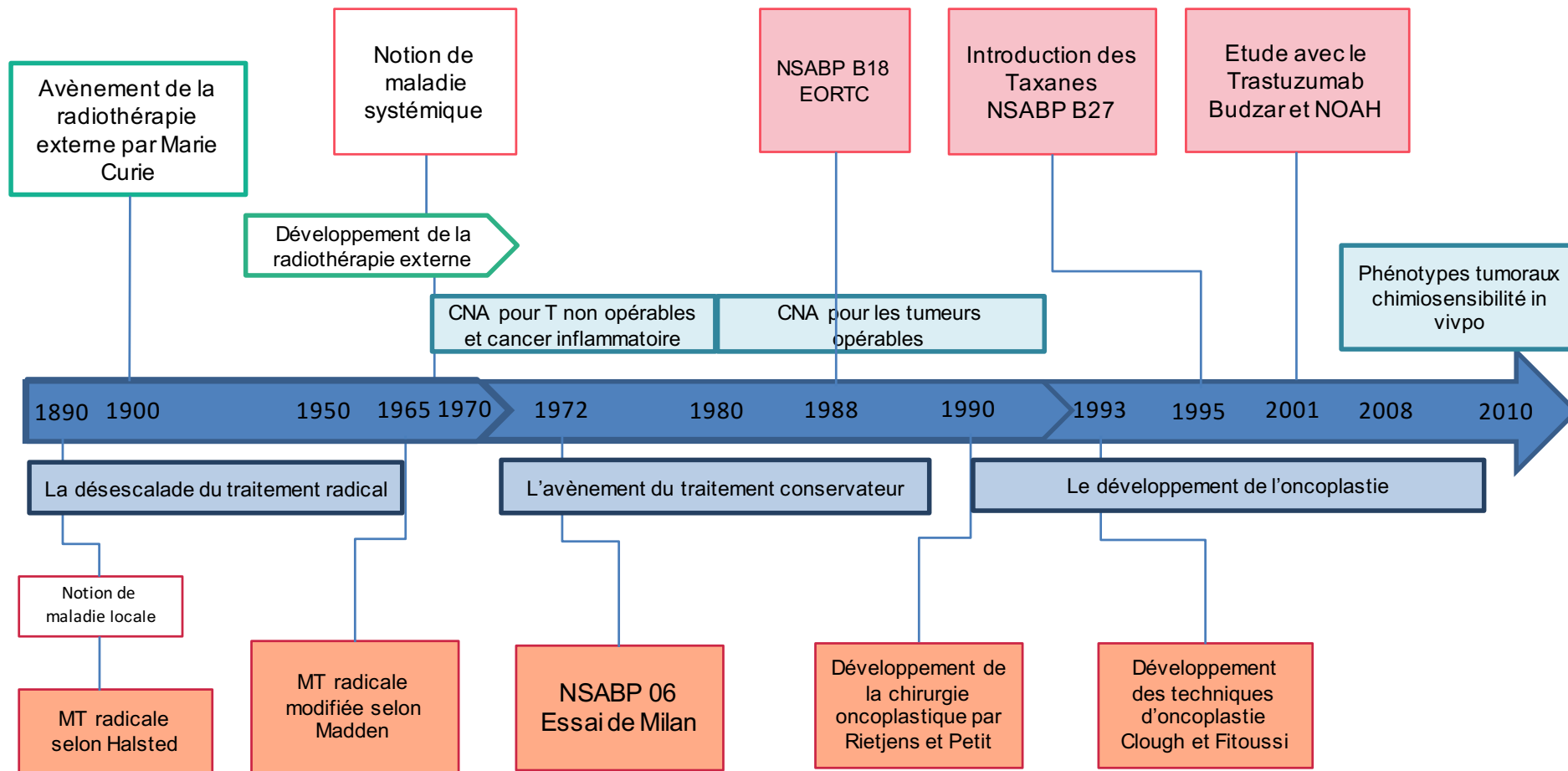
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

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

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

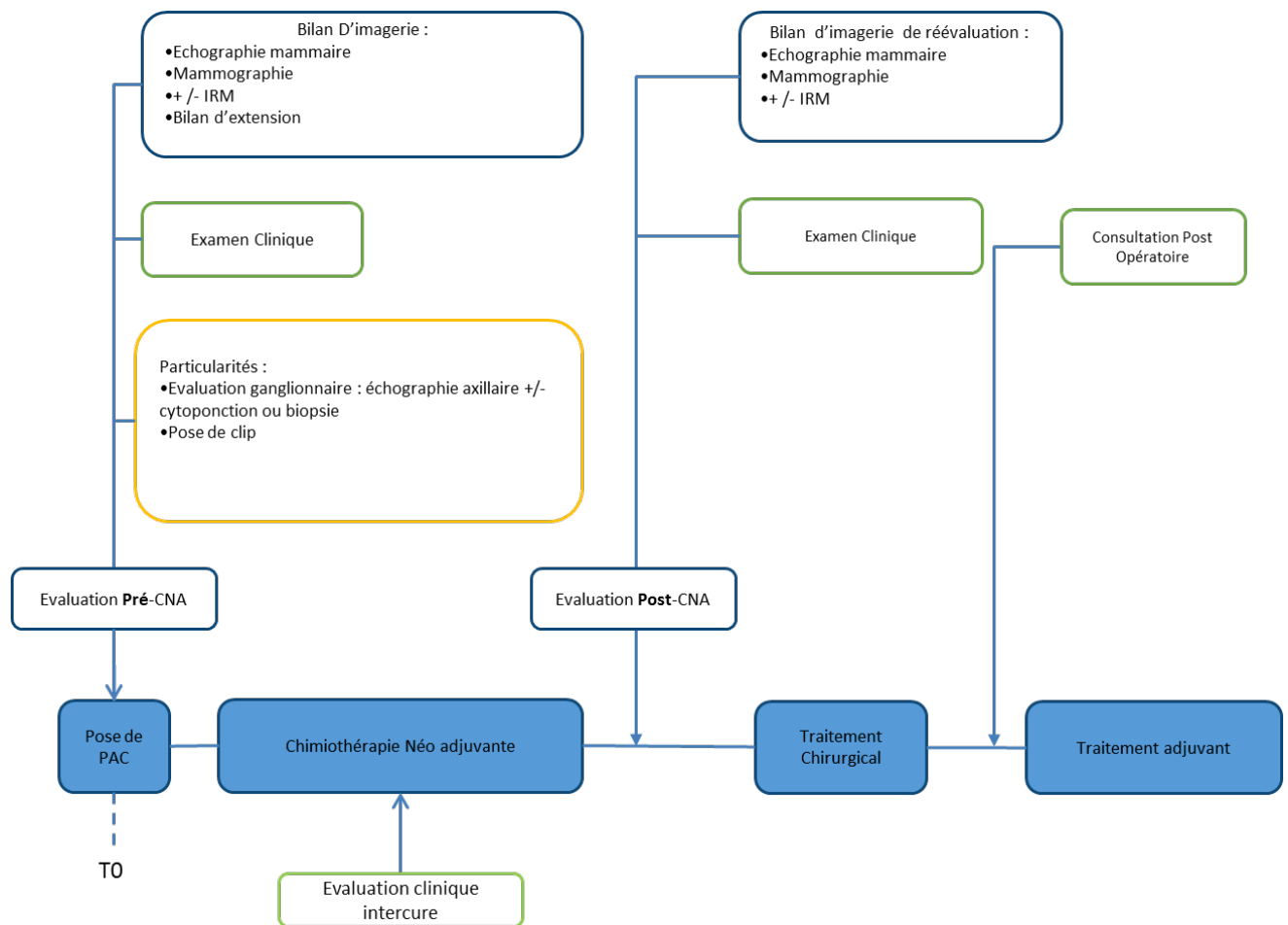


Graphique 1 : Les grandes évolutions du traitement médical et chirurgical du cancer du sein





Graphique 2 : Déroulement de la prise en charge







Graphique 3 : Diagramme de flux

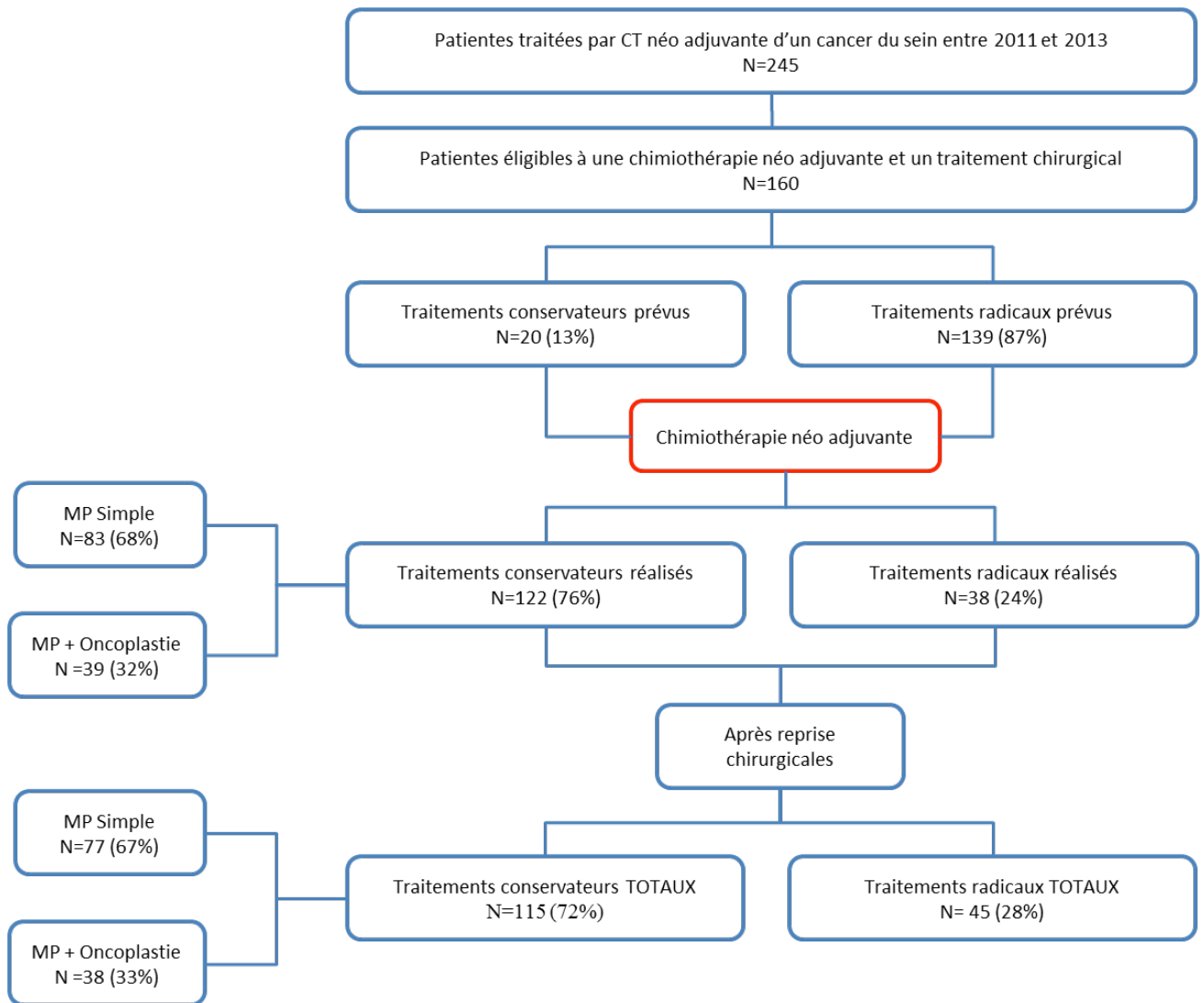




Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et générales de la population

Légende : W=Test de Wilcoxon F=Test de Fisher exact

	Pop. Globale N= 160		MP N=122		MT N=38		P
<b>Age à la chirurgie</b>	N=160		N=122		N=38		0.66(W)
Moyenne - [range]	47.2	[27 - 69]	47.1	[25 - 72]	47.6	[25 - 72]	
<b>Age</b>	N= 160		N =122		N= 38		0.14(F)
<40	35	22%	24	20%	11	29%	
[40;50[	64	40%	54	44%	10	26%	
[50;75]	61	38%	44	36%	17	45%	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	N=142		N=107		N=35		0.44 (F)
Maigreur: < 18.5	2	1,5%	2	2%	0	0%	
Normal: 18.5 à 25	72	51%	51	47%	21	60%	
Surpoids: ≥ 25 et < 30	43	30%	32	30%	11	31%	
Obésité: ≥ 30 et < 40	23	16%	20	19%	3	9%	
Obésité morbide: ≥ 40	2	1,5%	2	2%	0	0%	
<b>Taille bonnet</b>	N=73		N=55		N=18		1.00(F)
A- B	33	45%	25	46%	8	44%	
C - D	35	48%	26	47%	9	50%	
E et +	5	7%	4	7 %	1	6%	
<b>Tour de poitrine en cm</b>	N=70		N=52		N=18		0.43(F)
[80;90]	33	47%	22	42%	11	61%	
]90;100]	27	39%	22	42%	5	28%	
>100	10	14%	8	16%	2	11%	
<b>Diabète</b>	N=159		N=121		N=38		0.68(F)
Oui	8	5%	7	6%	1	3%	
<b>Tabac</b>	N=154		N=117		N=37		1.00(F)
Oui	16	10%	12	10%	4	11%	
<b>OMS</b>	N=160		N=122		N=38		1.00(F)
0	158	99%	120	98%	38	100%	
1	2	1%	2	2%	0	0%	
<b>Statut hormonal</b>	N=159		N=121		N=38		0.39(F)
Activité génitale	100	63%	80	66%	20	53%	
Pré-ménopause	13	8%	10	8%	3	8%	
Ménopause	46	29%	31	26%	15	39%	
<b>Mutation BRCA</b>	N=160 26%		N=122		N=38		
Patiente mutée	15	9%	10	8%	5	13%	0.35
Patiente non mutée	26	16%	24	20%	2	5%	<u>0.03</u>



Tableau 2 : Caractéristiques cliniques initiales de la population

	<b>Total N = 160</b>		<b>MP N = 122</b>		<b>MT N = 38</b>		<b>p</b>	<b>OR [IC 95 %]</b>
<b>Modalité de découverte 1</b>							0.25(F)	
Signes cliniques	140	87%	105	86%	35	92%		
Mammo/écho/dépistage organisé	14	9%	13	11%	1	3%		
Mammo/écho/dépistage individuel	6	4%	4	3%	2	5%		
<b>Cancer bifocal</b>							0.09(F)	
Oui	8	5%	4	3%	4	11 %		
<b>Taille clinique globale (mm)</b>							1.00(W)	
Moyenne [range]	50	[25 -90]	35	[35 -35]	57.5	[25 - 90]		
<b>T du TNM</b>							<0.001(F)	
0	3	2%	3	2%	0	0%		
1c	9	6%	6	5%	3	8%		
2	106	66%	94	77%	12	32%		1
3	41	25%	18	15%	23	60%		9.4[4.0-22.1]
4b (ou œdème)	1	1%	1	1%	0	0%		
<b>N du TNM</b>							0.36(F)	
0	83	52%	66	54%	17	45%		
1	77	48%	56	46%	21	55%		
<b>M du TNM</b>							1.00(F)	
0	157	98%	119	98%	38	100%		
1	3	2%	3	2%	0	0%		



Tableau 3 : Caractéristiques histologiques tumorales

Légende : (W)=Test de Wilcoxon ; (F)=Test de Fisher exact

	Population globale N = 160		MP N = 122		MT N = 38		p
<b>Type histologique principal</b>	N = 158		N = 120		N = 37		0.60(F)
adénocarcinome canalaire infiltrant	146	93%	111	92%	35	94%	
adénocarcinome lobulaire infiltrant	3	2%	2	2%	1	3%	
autre	8	5%	7	6%	1	3%	
<b>Grade SBR</b>	N = 160		N = 122		N = 38		0.66(F)
1	5	3%	3	2%	2	5%	
2	66	41%	50	41%	16	42%	
3	89	56%	69	57%	20	53%	
<b>Récepteurs hormonaux</b>	N = 158		N = 121		N = 37		0.71 (F)
Négatifs	84	53%	63	52%	21	57%	
Positifs	74	47%	58	48%	16	43%	
<b>ki67 pourcentage</b>	N = 108		N = 82		N = 26		0.83(W)
Moyenne [range]	51.5	[5 - 95]	51.9	[10 - 90]	50.2	[5 - 95]	
<b>Her 2</b>	N = 158		N = 121		N = 37		0.49(F)
positif	34	21%	28	23%	6	16%	
négatif	124	79%	93	77%	31	84%	
<b>Phénotype tumoral</b>	N = 158		N = 121		N = 37		0.79(F)
RH+/Her 2-	58	37%	44	36%	14	38%	
Her 2+	34	21%	28	24%	6	16%	
-> RH+/Her 2+	16	10%	14	12%	2	5%	
-> RH-/Her 2+	18	11%	14	12%	4	11%	
RH-/Her 2- = triple négatif	66	42%	49	40%	17	46%	





Tableau 4 : Bilan d'imagerie réalisé

	Avant CNA N=160		Après CNA N=160	
<b>Type d'examens réalisés</b>				
Mammographie	N = 127	79%	N = 134	84%
échographie	N= 160	100%	N = 153	96%
IRM	N= 46	29 %	N = 14	9%
<b>Taille moyenne ( mm)</b>				
Mammographie	39.3	[ 0 - 100]	23,8	[0-100]
échographie	36.5	[ 10 - 120]	16,5	[0-76]
IRM	38,7	[ 16 - 80]	14,7	[0-53]
<b>Microcalcifications</b>	N=153		N=145	
Oui	56	37%	54	37 %
étendues	26	47%	28	19%
<b>Clip posé</b>	N=159			
Oui	153	96%		
<b>Evaluation ganglionnaire</b>				
Echographie axillaire	N = 148			
Ganglion suspect	85	57%		
Cytologie ou biopsie	N = 49			
Examen histologique positif	35	71 %		
<b>Bilan d'extension</b>	N=160			
TEP	102	65 %		
Scanner TAP	48	31 %		
Scintigraphie	6	4 %		
TOTAL bilan réalisé	156	97 %		



Graphique 4 : Répartition du traitement médical

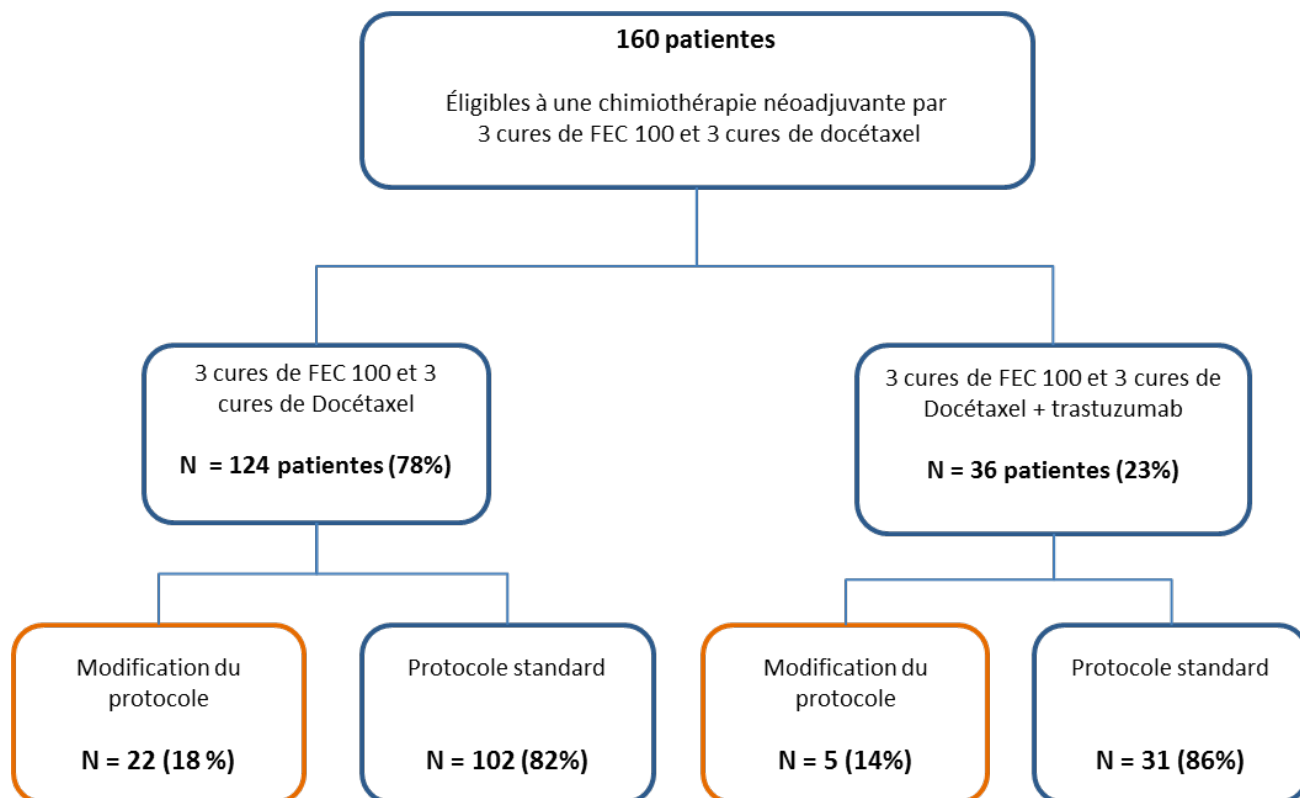




Tableau 5 : Modification du type de geste chirurgical envisagé

Type de chirurgie mammaire proposée initialement	N=159	%
MT	139	87
MP + oncoplastie	16	10
MP simple	4	3
Total	159	100
Type de chirurgie finalement réalisée	N=160	%
MT	38	24
MP	122	76
->MP simple	83	68
-> MP + oncoplastie	39	32
->MP + oncoplastie simple	33	85
-> MP + oncoplastie complexe	6	15
Reprises chirurgicales	N=12	%
MT	7	58
->MT simple	6	86
-> MT et RMI	1	14
Recoupe	5	41
Total	12	100
Type de chirurgie ganglionnaire proposée initialement	N=159	%
CA	99	62
GS	60	38
Total	159	100
Type de chirurgie ganglionnaire finalement réalisée	N=160	%
CA	117	73
-> CA d'emblé	104	89
-> Gs + CA	13	11
GS	43	27



Tableau 6 : Conversion des prises en charges chirurgicales

Post CNA Pré CNA	MT	MP +onco	MP	Total
MT	43	<u>33</u>	<u>63</u>	139 ( 87 %)
MP + onco	1	5	<u>10</u>	16 ( 10 %)
MP	1	0	3	4 ( 3 %)
Total	45	38	77	159

Légendes :

Données soulignées : simplification du geste chirurgical

Données en gras : conversion du geste chirurgical radical en geste chirurgical conservateur





Tableau 7 : Complications post opératoires selon le type de traitement chirurgical

	Total N = 160		MP simple (1) N =83		MP +onco (2) N = 39		p (1 vs 2)	MP (1 + 2) N=122		MT (3) N = 38		p (1+ 2 vs 3)
<b>Complications</b>	<b>N = 12/160</b>	<b>8%</b>	<b>N =5/77</b>	<b>7%</b>	<b>N =5/37</b>	<b>4 %</b>	0.23	<b>N = 10/114</b>	<b>9%</b>	<b>N = 2/35</b>	<b>6%</b>	<b>0.57</b>
abcès	6	4%	4	5%	1	3%	0.23	5	4%	1	3%	0.23
hématome	1	1 %	1	2%	0	0%	0.55	1	1%	0	0%	0.55
désunion	4	2%	0	0 %	3	8%	<u>0.01</u>	3	3%	1	3%	1.00
Nécrose cutanée	1	1%	0	0%	1	3%	0.55	1	1%	0	0%	0.55
<b>Reprises chirurgicalesr</b>	<b>N = 21/160</b>	<b>13%</b>	<b>N =18/77</b>	<b>23%</b>	<b>N= 2/37</b>	<b>6%</b>	<b>0.13</b>	<b>N=18/114</b>	<b>16%</b>	<b>N= 1 /38</b>	<b>3%</b>	
berges non saines	12	8 %	12	15%	0	0%	0.07	-	-	-	-	-
reprise en curage axillaire	4	2 %	3	3%	1	3%	0.29	4	3%	0	0%	0.4
abcès	2	1%	1	1%	0	0%	M	1	1%	1	3%	0.3
hématome	1	1%	0	0%	1	3%	0.13	1	1%	0	0%	0.55
autre	2	1 %	2	3%	0	0%	0.54	1	1%	0	0%	0.40
<b>Lésion résiduelle après reprise</b>	<b>N = 6 /11</b>	<b>55%</b>	<b>N=2/11</b>	<b>18%</b>	<b>N=0</b>	<b>0%</b>	<b>0.31</b>	<b>N= 6 /11</b>	<b>55%</b>	<b>N = 4/11</b>	<b>36%</b>	-



Tableau 8 : Les facteurs de risques de reprises chirurgicales pour berges non saines

	MP – berges saines N=109		MP – berges non saines N=12		p (Fisher exact)	OR [IC 95 %]
<b>Age</b>					1.00	
<40	22	20%	2	15%		
≥40	87	80%	11	85%		
<b>Taille bonnet</b>					0.87	
A, B	23	44%	2	93%		
C, D	25	48%	1	7%		
E et +	4	8%	0	0%		
Total	52	100%	3	100%		
<b>T du TNM</b>					0.91	
0	3	3%	0	0%		
1c	5	5%	1	8%		
2	83	76%	10	77%		
3	17	15%	2	15%		
4a	1	1%	0	0%		
<b>Lésions multifocales</b>	3	3%	1	8%	1.00	
<b>Microcalcifications étendues</b>	16/104	15%	3/12	23%	0.44	
<b>Type histologique</b>					0.08	
cci	61	56%	10	77%		
ccis	7	6%	2	15%		
cli	2	2%	1	8%		
<b>Emboles vasculaires</b>	9/75	12%	4/13	31%	0.10	
<b>Grade SBR</b>					0.46	
1	2	2%	1	8%		
2	45	41%	5	38%		
3	62	57%	7	54%		
<b>Sataloff</b>					<0.001	
TA	50	46%	2	15%		1
TB	41	38%	3	23%		
TC	10	9%	7	54%		17.5[3.2-96.9]
TD	8	7%	1	8%		
<b>Phénotype tumoral</b>					0.17	
1 = RH+/Her 2-	36	33%	8	62%		
2 = Her 2+	26	24%	2	15%		
3 = RH-/Her 2-	46	43%	3	23%		



Tableau 9 : Les facteurs de risques de mastectomie totale après reprise chirurgicale

	Total N=160		MP N=115		MT N=45		P (Fisher)	OR [IC 95 %]	
<b>Age</b>								0.14	
<40	35	22%	21	18%	14	30%			
≥40	125	78%	93	82%	32	70%			
Total	160	100%	114	100%	46	100%			
<b>Histologie principale</b>								0.20	
adénocarcinome canalaire infiltrant	146	92%	105	94%	41	89%			
adénocarcinome canalaire in situ	1	1%	0	0%	1	2%			
adénocarcinome lobulaire infiltrant	3	2%	1	1%	2	4%			
<b>T du TNM</b>								<0.001	
T0 – T1c – T2	117	73%	95	83%	22	48 %		1	
T3 – T4b ( ou oedème)	43	27%	19	17%	24	52 %		5.4 [2.6 – 11.7]	
<b>N du TNM</b>								0.22	
0	83	52%	63	55%	20	43%			
1	77	48%	51	45%	26	57%			
<b>Lésion multifocales</b>	7	4%	4	35%	4	9%	1.00		
<b>Microcalcification pré-CT</b>	56/152	37%	34/109	31%	22/43	51%	<u>0.03</u>	2.3 [1.1-1.48]	
Etendues	26/152	17%	15/109	14%	11/43	26%	0.10		
<b>Microcalcification post-CT</b>	54/145	37%	33/107	31%	21/38	55%	<u>0.01</u>	2.8 [1.3 – 5.9]	
Etendues	28/145	19%	15/107	14%	13/38	34%	<u>0.02</u>	3.2 [1.3 – 7.6]	
<b>Phénotype tumoral</b>								0.90	
RH+/Her 2-	58	37%	40	35%	18	40%			
Her 2+	34	22%	25	22%	9	20%			
RH-/Her 2- = triple nég	66	42%	48	42%	18	40%			
Total	158	100%	113	100%	45	100%			
<b>Contingent in situ associé à l'anaplat définitive</b>	10/160	6%	7/114	6%	3/46	7%	1.00		
<b>Sataloff T</b>								<u>0.04</u>	
1 = TA	64	40%	50	44%	14	31%		1	
2 = TB	52	33%	40	35%	12	27%			
3 = TC	24	15%	15	13%	9	20%			
4 = TD	19	12%	9	8%	10	22%		4 [1.4 – 11.7]	
Total	159	100%	114	100%	45	100%			



Tableau 10 : La réponse tumorale post chimiothérapie néo-adjuvante selon chaque méthode d'évaluation

Réponse tumorale	Clinique		Echo		Mammo		IRM	
<b>Complète (RC)</b>	67	42%	49	32%	29	23%	1	10%
<b>Non Complète</b>	92	58%	104	68%	95	77%	9	82%
<i>RP</i>	47	30%	42	27%	29	23%	6	60%
<i>MS</i>	41	26%	58	38%	64	52%	3	30%
<i>MP</i>	4	3%	4	3%	2	2%	0	0%
-	-		-		-		-	
<b>Total</b>	159	100%	153	100%	124	100%	10	100%

Légende : RP : réponse partielle, MS : maladie stable, MP : progression





Tableau 11 : La réponse tumorale histologique globale post chimiothérapie néo-adjuvante selon Sataloff

Effet thérapeutique selon Sataloff T et N	NA	NB	NC	ND	Total
TA	<u>24</u>	<u>27</u>	12	1	64
TB	8	26	12	6	52
TC	1	4	13	6	24
TD	1	5	3	<b>10</b>	19
<b>Total</b>	34	62	40	23	159

Données soulignées : réponse pathologique complète

Donnée encadrée : absence de réponse histologique au niveau mammaire et ganglionnaire

Tableau 12 : La réponse tumorale histologique selon Sataloff en fonction des sous types tumoraux

Réponse Sataloff Phénotype	Complète (TA)		Non complète (TB-TC-TD)		Total		P (Fisher)	OR [IC 95 %]
1 = RH+/Her 2-	13	23%	44	77%	57	100%	<u>0.001</u>	<u>1</u>
2 = Her 2+	13	38%	21	62%	34	100%		
3 = RH-/Her 2-	37	56%	29	44%	66	100%		0.23[0.1-0.5]
Total	63		94		157			

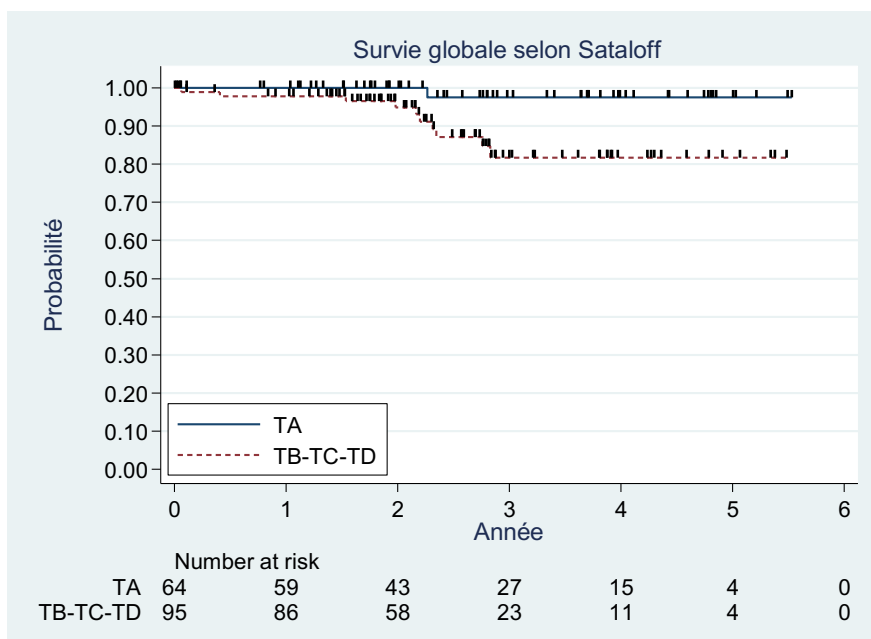


Tableau 13 : Facteurs pronostics de la survie avec un modèle de Cox univarié

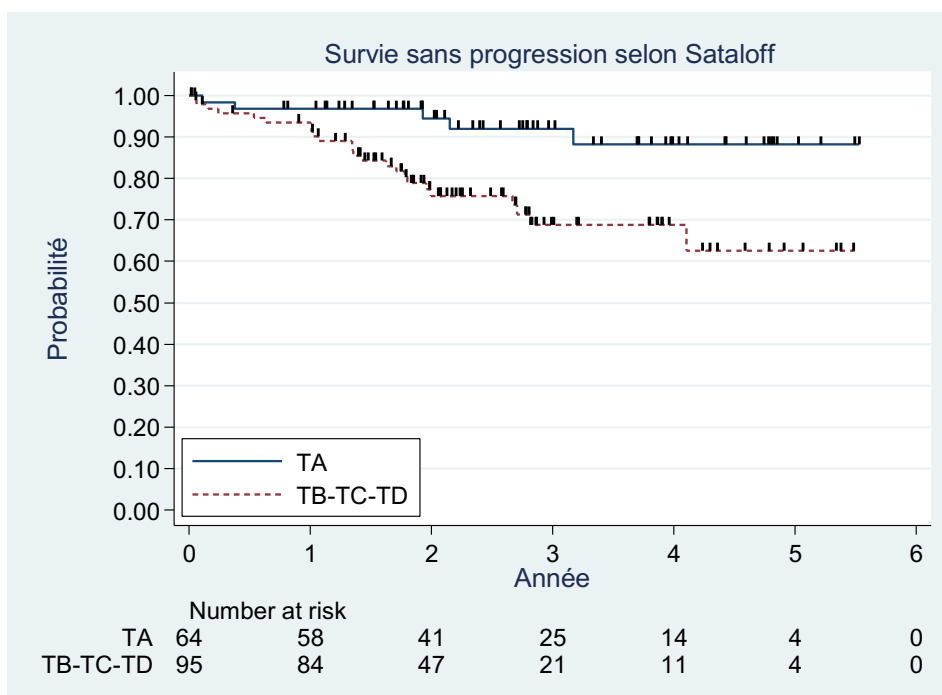
Facteur	SG			SSP		
	Evt/N	HR (IC 95%)	P	Evt/N	HR (IC 95%)	P
<b>Phénotype</b>						
RH+/Her 2-	4/58	1	-	8/58	1	-
Her 2+	2/34	1.3 (0.2-7.3)	0.74	6/34	1.7 (0.6-4.8)	0.36
RH-/Her 2-	5/66	1.5 (0.4-5.6)	0.54	15/66	2.1 (0.9-5.0)	0.09
<b>Type de chirurgie</b>			0.19			0.74
MP	7/122	1		22/122	1	
MT	4/38	2.3 (0.7-7.9)		7/38	1.2 (0.5-2.7)	
<b>Réponse complète (Sataloff)</b>			0.048			0.007
Oui (TA)	1/64	1		5/64	1	
Non (TB-TC-TD)	10/95	8.0 (1.01-62.4)		24/95	3.7 (1.4-9.8)	
<b>Réponse (Sataloff) &amp; type de chir</b>						
MP & TB-TC-TD	6/70	1		17/70	1	
MP & TA	1/52	1.2 (0.02-1.6)	0.13	5/52	0.4 (0.1-0.95)	0.04
MT & TB-TC-TD	4/25	2.3 (0.7-8.3)	0.19	7/25	1.3 (0.6-3.3)	0.51
MT & TA	0/12	<0.001 (-)	1.00	0/12	<0.001 (-)	1.00
<b>Réponse complète (TA) chez les MP</b>			0.12			0.04
TB-TC-TD	6/70	1		17/70	1	
TA	1/52	0.2 (0.02-1.5)		5/52	0.3 (0.1-0.9)	
<b>Réponse complète (TA) chez les MT</b>			1.00			1.00
TB-TC-TD	4/25	1		7/25	1	
TA	0/12	<0.001 (-)		0/12	<0.001 (-)	



Graphique 4 : Survie globale en fonction de la réponse histologique

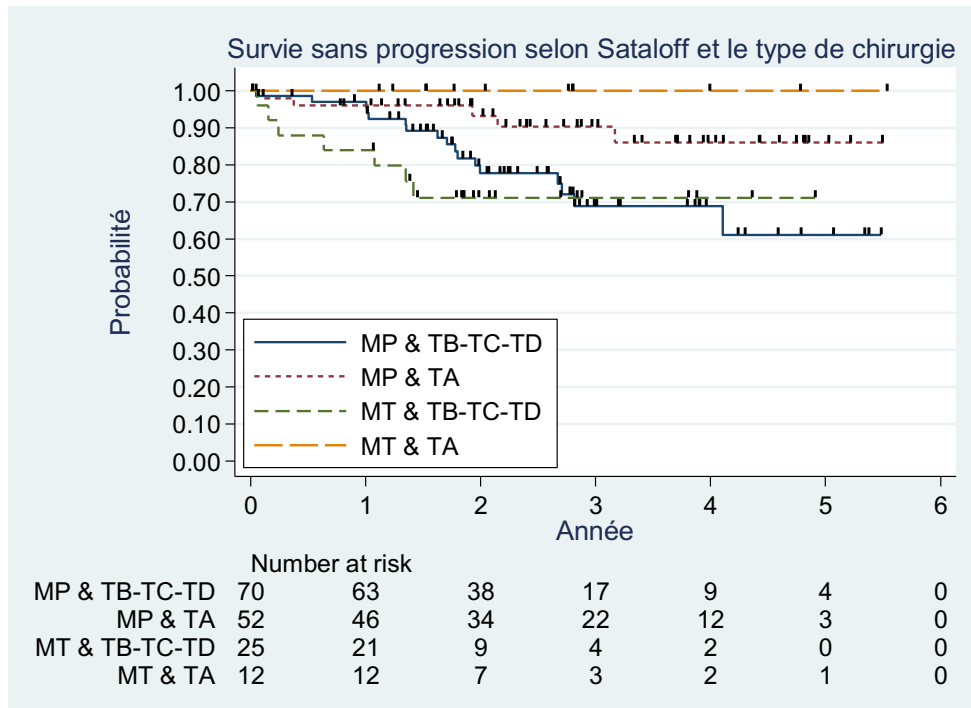


Graphique 5 : Survie sans progression en fonction de la réponse histologique





Graphique 6 : Survie sans progression selon Sataloff et le type de chirurgie



**AUTEUR : Nom : Fichaux**

**Prénom : Hélène**

**Date de Soutenance : Mercredi 05 Octobre 2016**

**Titre de la Thèse : Chimiothérapie néo-adjuvante et cancer du sein : Quelle prise en charge chirurgicale au Centre Oscar Lambret ? Etude rétrospective portant sur 245 patientes de 2010 à 2013**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Gynécologie Obstétrique**

**DES + spécialité : Gynécologie Obstétrique**

**Mots-clés : Chimiothérapie Néo-Adjuvante, traitement conservateur, cancer du sein**

**Résumé :**

**Contexte :** la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est une prise en charge bien établie dont l'un des objectifs principaux est d'augmenter le taux de traitements conservateurs (TC) chez des patientes présentant un cancer du sein opérable.

Le but était de faire un état des lieux de la prise en charge chirurgicale au niveau mammaire, d'évaluer l'importance de la simplification du traitement chirurgical mammaire après CNA et son adéquation vis-à-vis de la réponse tumorale.

**Matériel et méthodes :** étude rétrospective au sein d'une population de 245 patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante (3FEC 100 et 3TXT +/- Trastuzumab si surexpression Her 2) pour un cancer du sein de janvier 2010 à janvier 2013 au Centre Oscar Lambret de Lille. La pCR était définie par TA selon la classification de Sataloff. Nous avons étudié le taux de conversion du geste chirurgical (mastectomie totale MT vs mastectomie partielle MP) après CNA, les facteurs de risques de mastectomie totale, les complications chirurgicales, les données de survie et la concordance du traitement chirurgical selon la pCR.

**Résultats :** inclusion de 160 patientes, dont 45 patientes (28 %) dans le groupe MT après CNA, et 115 patientes (72%) dans le groupe TC répartis en MP simple (N = 77, 67%) et MP avec geste d'oncoplastie (N = 38, 33%) soit un taux de conversion de 69% et un taux de simplification du geste chirurgical de 66 %. Notre taux de complication global était de 8 % (12 / 160), avec un taux de reprises chirurgicales pour berges non saines de 10% (N = 12). Les facteurs de risque de MT après CNA retrouvés étaient : la taille tumorale supérieure à 5cm (p < 0,001 ; OR = 5.4, [2.6– 11.7]), les microcalcifications étendues au bilan d'imagerie post CNA (p = 0,02, OR = 3.2 [1.3 – 7.6]) et la réponse histologique TD selon Sataloff (p=0,04, 4 [1.4 – 11.7]). Notre taux de MT avec pCR était de 18 % (8 patientes sur 45). La survie globale et sans récurrence à 3 ans était respectivement de 89 % (IC 95% : 2.2-2.8) et 78% (IC 95 % : 69 – 85). La pCR était un facteur pronostique de la survie globale (p = 0,048, OR : 8,0 [1,01-62,4]) et de la survie sans récurrence (p = 0,007 ; OR : 3,7 [1,4- 9,8])

**Conclusion :** La chimiothérapie à visée de réduction tumorale peut amener à une augmentation importante des taux de TC. Cette prise en charge est en adéquation avec la réponse, sans impact sur le taux de complications, le taux de reprises chirurgicales et la survie globale. Le développement de l'oncoplastie permet une augmentation des indications de TC.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Bonneterre Jacques**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Vinatier Denis  
Monsieur le Professeur Lartigau Eric  
Monsieur le Docteur Ceugnart Luc**