

Cancer du sein localement avancé : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. À propos d'une série rétrospective de 247 patientes traitées à l'Institut Bergonié

Bérénice Quentin

► **To cite this version:**

Bérénice Quentin. Cancer du sein localement avancé : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. À propos d'une série rétrospective de 247 patientes traitées à l'Institut Bergonié. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01015769

HAL Id: dumas-01015769

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01015769>

Submitted on 27 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mars 2014

Par

Bérénice QUENTIN

Née le 10 juillet 1986 à Amiens

CANCERS DU SEIN LOCALEMENT AVANCES :
FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE MASTECTOMIE APRÈS
CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

A propos d'une série rétrospective de 247 patientes
traitées à l'Institut Bergonié

Directrice de thèse

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Rapporteur

Monsieur le Professeur Philippe ROUANET

Membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY	Président
Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES	Juge
Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU	Juge
Monsieur le Docteur Marc DEBLED	Juge
Madame le Docteur Gabrielle HURTEVENT	Juge

Liste des abréviations

BMI	Body Mass Index
CA	Chimiothérapie adjuvante
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CMI	Chaînes mammaires internes
CNA	Chimiothérapie néoadjuvante
FEC	Fluoro-Uracile Epirubicine Cyclophosphamide
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HC	Hors Centre
HT	Hormonothérapie
PCR	Pathologic complete response
IB	Institut Bergonié
OR	Odd Ratio
QIE	Quadrant Inféro-Externe
QII	Quadrant Inféro-Interne
QSE	Quadrant Supéro-Externe
QSI	Quadrant Supéro-Interne
RCL	Récidive controlatérale
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RE	Récepteurs à l'œstrogène
RH	Récepteurs hormonaux
RLR	Récidive locorégionale
RM	Récidive métastatique
RP	Récepteurs à la progestérone
RT	Radiothérapie
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
TXT	Taxotère
UQE	Union des Quadrants Externes
UQInf	Union des Quadrants Inférieurs
UQInt	Union des Quadrants Internes
UQS	Union des Quadrants Supérieurs

Table des matières

Liste des abréviations	2
Table des matières	3
1. PREMIERE PARTIE / GENERALITES	4
1.1 EPIDEMIOLOGIE	5
1.2 INDICATIONS ET AVANTAGES D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE.....	5
1.2.1 Objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante.....	5
1.2.2 Réponse à une chimiothérapie néoadjuvante.....	6
1.2.3 Biothérapie : Trastuzumab: Herceptine®	6
1.3 MODALITÉS DE LA CHIRURGIE	7
1.3.1 Bases et principe du traitement chirurgical	7
1.3.2 Traitement radical : Mastectomie	8
1.3.3 Traitement conservateur : Tumorectomie	9
1.3.4 Traitement du creux axillaire	10
1.4 QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS D'UN TRAITEMENT CONSERVATEUR ?	11
1.4.1 Cancer du sein inflammatoire.....	12
1.4.2 Ratio Taille tumeur/taille sein	12
1.4.3 Multifocalité	13
1.4.4 Marges de résection	13
1.4.5 Volonté de la patiente.....	13
1.5 RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE	14
2. DEUXIEME PARTIE / ETUDE	15
2.1 Introduction	15
2.2 Matériel et Méthode	16
2.2.1 SELECTION DES PATIENTES.....	16
2.2.2 DIAGNOSTIC	16
2.2.3 CHIMIOTHÉRAPIE NEOADJUVANTE	17
2.2.3.1 Type de chimiothérapie néoadjuvante	17
2.2.3.2 Biothérapie.....	17
2.2.3.3 Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.....	18
2.2.4 CHIRURGIE.....	18
2.2.5 ANALYSE HISTOLOGIQUE DEFINITIVE.....	19
2.2.6 TRAITEMENT DE CLOTURE	20
2.2.6.1 Radiothérapie.....	20
2.2.6.2 Hormonothérapie	20
2.2.7 SUIVI.....	20
2.2.8 SCHEMA D'ETUDE	21
2.2.9 STATISTIQUES	23
2.3 Résultats	24

2.3.1 DESCRIPTION DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	25
2.3.1.1 Mutation.....	28
2.3.1.2 Multifocalité/Multicentricité	28
2.3.1.3 Cancer inflammatoire	28
2.3.2 FACTEURS PREDICTIFS DE MASTECTOMIE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE : ANALYSE DU GROUPE B	29
2.3.3.1 Clinique	30
2.3.3.2 Radiologique.....	32
2.3.3.3 Histologique.....	32
2.3.3 FACTEURS PREDICTIFS DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE «INADAPTEE»... 34	
2.3.4.1 Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe A	34
2.3.4.2 Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe B	37
2.3.4.3 Facteurs prédictifs de tumorectomie reprise TR.....	40
2.3.4 EVOLUTION	41
2.3.5.1 Recul.....	41
2.3.5.2 Rechute locorégionale (RLR).....	41
2.3.5.3 Rechute métastatique (RM).....	42
2.3.5.4 Survie globale	42
2.4 Discussion.....	44
2.4.1 DESCRIPTION DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	44
2.4.2 FACTEURS PREDICTIFS DE MASTECTOMIE APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE	45
2.4.3 FACTEURS PREDICTIFS DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE «INADAPTEE»... 51	
2.4.4 EVOLUTION	59
2.5 Conclusion.....	61
Bibliographie	63
Annexes	70
1. CLASSIFICATION TNM	70
2. CLASSIFICATION RECIST 1.1.....	73
3. CLASSIFICATIONS DE CHEVALLIER ET SATALOFF	74
4. COMPTE-RENDU DE LA RCP DANS LE GROUPE A.....	75
5. COMPTE-RENDU DE LA RCP DANS LE GROUPE BM	77
6. DESCRIPTION DU GROUPE TR.....	82
Serment d'Hippocrate.....	83

1. PREMIERE PARTIE / GENERALITES

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme dans les pays occidentaux. Malgré l'évolution des traitements ces vingt-cinq dernières années, il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein localement avancé est pluridisciplinaire et associe chimiothérapie, si besoin biothérapie, chirurgie et radiothérapie.

Si l'objectif principal de la recherche clinique dans ce domaine reste d'améliorer le pronostic et donc la survie des patientes, les objectifs secondaires sont axés sur la limitation de la morbidité des traitements et l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé durant le siècle dernier, passant de la réalisation systématique d'un traitement radical à la réalisation aussi fréquente que possible d'un traitement conservateur.

1.2 INDICATIONS ET AVANTAGES D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PREMIÈRE

1.2.1 Objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur.

Les indications principales de chimiothérapie néoadjuvante concernent des tumeurs du sein non métastatiques, supérieures à 3 cm, ou plus petites mais de position centrale, de stade II, III et IV de la classification TNM et pour lesquelles une chirurgie conservatrice d'emblée n'est pas envisageable (1) (Annexe 1).

Cette chimiothérapie a un triple intérêt (2):

1- L'éradication précoce de la maladie micrométastatique avant l'émergence de clones chimio-résistants, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la

rechute et d'allonger la survie globale.

2- La prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoires ou localement avancés pour lesquels le traitement locorégional exclusif est insuffisant. Cette stratégie thérapeutique est devenue un standard pour les formes inopérables d'emblée ou opérables mais nécessitant une mastectomie. Elle favorise le «down-staging» tumoral. Elle permet ainsi d'augmenter le taux de traitement chirurgical conservateur et de diminuer l'étendue de la résection chirurgicale du traitement conservateur.

3- Tester in vivo la chimiosensibilité de la tumeur afin de l'adapter précocement à la réponse tumorale (clinique, biologique et radiologique) pour un traitement «à la carte». Ainsi les traitements inutiles et toxiques peuvent être évités.

La chimiothérapie néoadjuvante constitue également un modèle d'étude de la biologie des cancers avec l'avènement de nouveaux outils d'étude génomique, protéomique ou glycomique.

1.2.2 Réponse à une chimiothérapie néoadjuvante

Les taux de réponse complète histologique (PCR) à la chimiothérapie première étaient faibles avec les chimiothérapies classiques. L'utilisation des Taxanes a permis l'amélioration de la réponse histologique de la chimiothérapie (3).

En 1995, Sataloff et Von Minckwitz, en 2012 ont démontré un meilleur pronostic pour les patientes traitées par CNA et ayant une réponse histologique complète (3,4).

1.2.3 Biothérapie : Trastuzumab: Herceptine®

La prise en compte du statut HER2, avec la mise en place d'un traitement complémentaire par Trastuzumab, a optimisé les taux de réponse à la chimiothérapie.

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé IgG1, réagissant contre le récepteur HER2. Il est surexprimé dans 15 % des cancers du sein et indiqué chez les patientes dont la tumeur surexprime les récepteurs HER2. Il inhibe la prolifération tumorale en médiant la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

La tolérance du médicament est bonne avec, comme pour tous les anticorps monoclonaux, un risque d'hypersensibilité. Sa toxicité peut être cardiaque d'où la nécessité d'un monitoring régulier de la fonction cardiaque. C'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée.

Le Trastuzumab s'impose en néoadjuvant en association avec la chimiothérapie.

1.3 MODALITÉS DE LA CHIRURGIE

1.3.1 Bases et principe du traitement chirurgical

La chirurgie des cancers du sein est l'un des points essentiels du traitement.

Elle a pour objectifs :

- de pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- de permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur (taille tumorale, type histologique, grade histologique, embolies vasculaires ou lymphatiques intra-mammaires, index mitotique qui sont autant de facteurs pronostiques) ;
- d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire) et dont l'exérèse permet d'améliorer le contrôle local de la maladie et de guider les traitements complémentaires
- de minimiser les séquelles esthétiques, en associant parfois à l'exérèse des procédés de chirurgie plastique reconstructrice, qui permettent de laisser un sein d'aspect normal en cas de traitement conservateur, ou de réaliser une reconstruction mammaire (immédiate ou différée) en cas de traitement radical
- de confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie, avec la recherche de récepteurs hormonaux et le dosage de marqueurs de prolifération cellulaire

Deux techniques chirurgicales sont possibles après chimiothérapie première : la tumorectomie (traitement conservateur) ou la mastectomie (traitement radical). Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

Bien que la chirurgie conservatrice du sein soit indiquée dès que possible, la

chirurgie radicale est encore largement pratiquée.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de plusieurs facteurs:

- la tumeur elle-même : l'exérèse doit être unicentrique, les marges doivent être saines et les résultats esthétiques acceptables.

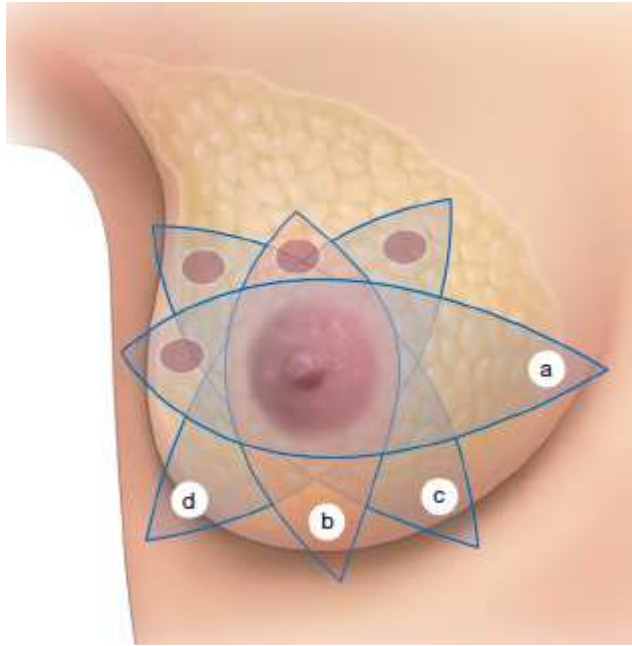
- la patiente : elle ne doit pas présenter de contre-indication à la radiothérapie (antécédent de radiothérapie, grossesse...). Si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

1.3.2 Traitement radical : Mastectomie

L'intervention de Halsted décrite en 1907 consistait en une mastectomie radicale élargie avec l'ablation des deux muscles pectoraux et un large évidement axillaire. Patey décrivait en 1948 la mastectomie conservant le grand pectoral, mais réséquant le petit pectoral et réalisant un curage des trois étages de Berg. C'est Madden en 1972 qui proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est-à-dire conservant les deux muscles pectoraux et réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg.

Le principe de cette intervention est de pratiquer l'exérèse monobloc de la glande mammaire et un curage axillaire des deux premiers étages de Berg. Les muscles grand et petit pectoraux sont respectés.

En cas de mastectomie totale, la patiente est informée des modalités techniques de la reconstruction mammaire. Si une radiothérapie et/ou une chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée.



Incisions possibles de la mastectomie standard (5).

a. Horizontale. b. Verticale. c. Oblique interne. d. Oblique externe

1.3.3 Traitement conservateur : Tumorectomie

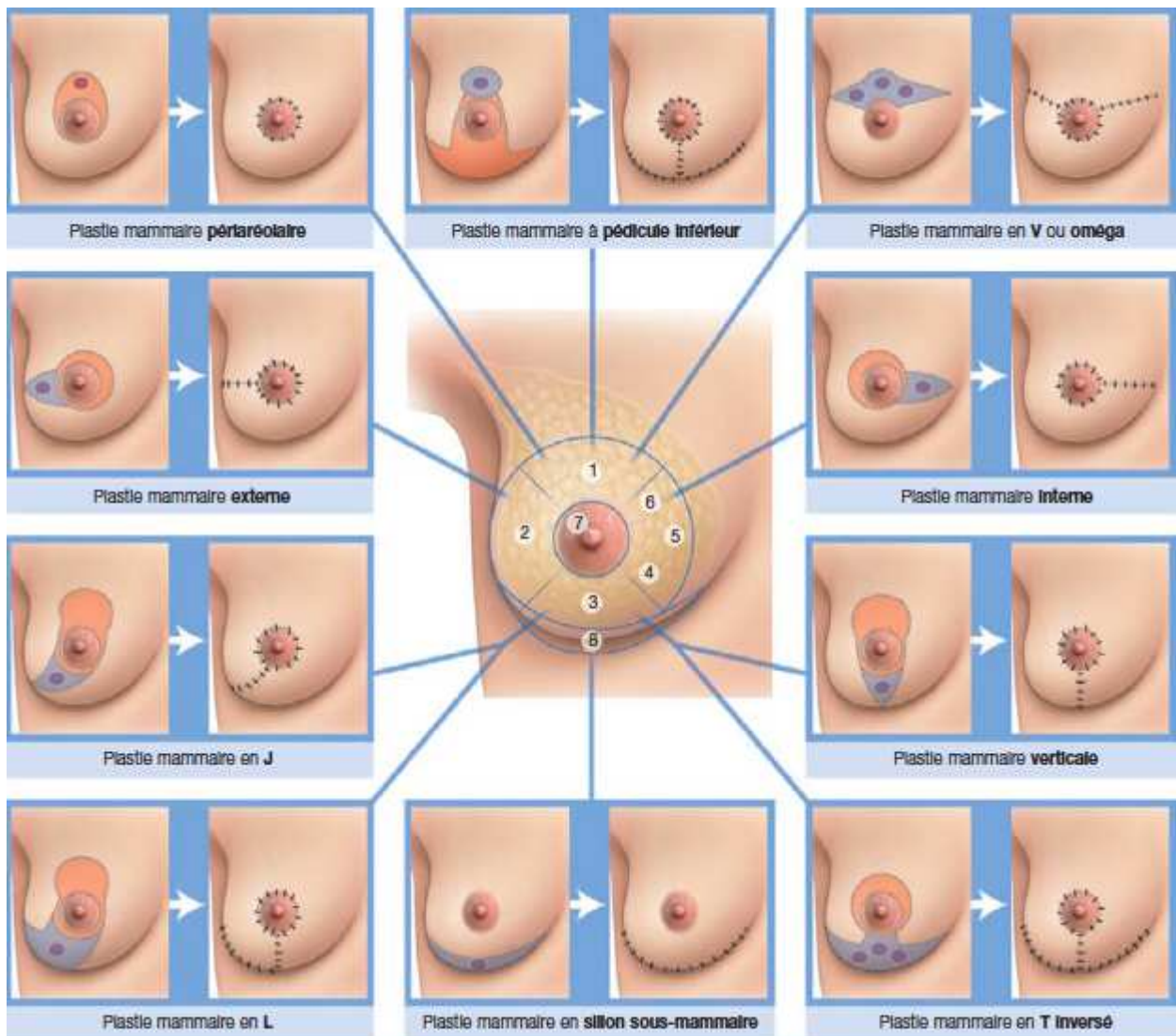
Les premières études sur le traitement conservateur dans le cancer du sein avec des taux de survie globale encourageant datent des années 40-50. Atkins en 1972, était le premier à présenter une étude prospective randomisée comparant traitement conservateur et radiothérapie avec mastectomie (6).

Bien que longtemps controversé pour son risque de récurrence locale sans affecter la survie globale, le traitement conservateur en marges saines associé à une radiothérapie adjuvante est maintenant considéré comme aussi sûr que le traitement chirurgical radical (7).

Les taux de traitements conservateurs réalisés après chimiothérapie néoadjuvante retrouvés dans la littérature varient de 35 à 90 % (6,8–10).

L'adaptation des techniques de chirurgie plastique à la cancérologie mammaire appelée «oncoplastie» a permis de repousser plus loin encore les indications de mastectomie.

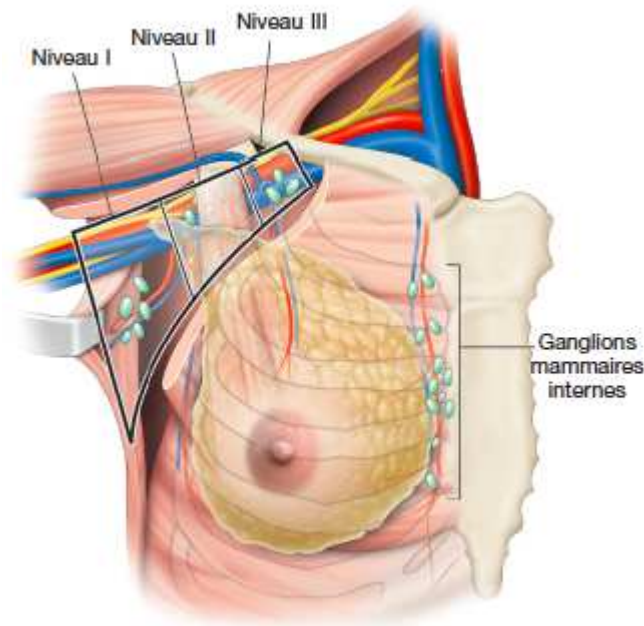
Progressivement, de nouvelles techniques ont été utilisées pour s'adapter à chaque localisation tumorale, au volume mammaire, à la forme et au degré de ptose du sein.



Récapitulatif des techniques de chirurgie oncoplastique (11).

1.3.4 Traitement du creux axillaire

Le curage axillaire a pour but de permettre une analyse histologique des ganglions afin d'établir un pronostic et de guider la stratégie thérapeutique. Il intéresse les niveaux 1 et 2 de Berg.



Les trois niveaux du curage mammaire externe (étages ganglionnaires de Berg) et les ganglions internes (chaîne parasternale) (12).

1.4 QUELLES SONT LES CONTRE-INDICATIONS D'UN TRAITEMENT CONSERVATEUR ?

Actuellement, les contre-indications absolues à un traitement conservateur du sein sont rares.

Les contre-indications qui persistent sont les suivantes (6,13):

- Le cancer du sein inflammatoire
- Une lésion progressive sous chimiothérapie
- Le ratio taille de la tumeur/taille du sein (>1/4) (14)
- La taille très importante de la tumeur (>40 mm)
- La multicentricité risquant de compromettre le résultat esthétique
- Toute contre-indication à la radiothérapie
- Une résection R1 sur la première chirurgie et reprise impossible
- La volonté de la patiente
- Les raisons psychiatriques.

Pour minimiser les récurrences locorégionales après traitement chirurgical conservateur, les patientes présentant des microcalcifications étendues (> 40 mm de diamètre) ou une pathologie multicentrique bénéficient d'une mastectomie (15).

1.4.1 Cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire est une entité clinico-pathologique rare (<3% des cancers du sein aux Etats-Unis (16)), caractérisée par un érythème diffus et un œdème ou une peau d'orange souvent sans masse palpable. Son incidence est en constante augmentation (17).

Le traitement de cette forme la plus agressive de cancer du sein a beaucoup évolué ces dernières années. La chimiothérapie néoadjuvante est devenue un pilier du traitement et a réussi non seulement à diminuer la taille tumorale augmentant ainsi le contrôle local mais aussi à augmenter les taux de survie (18).

Le standard thérapeutique en 2013 associe chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie radicale par mastectomie associée à un curage axillaire et radiothérapie (19).

Le traitement chirurgical conservateur et la technique du ganglion sentinelle ne sont théoriquement pas indiqués dans le cancer du sein inflammatoire (19,20).

1.4.2 Ratio Taille tumeur/taille sein

L'étape préthérapeutique avec l'évaluation précise des lésions et de la cohérence entre le volume à réséquer et le volume mammaire est fondamentale. Une importante taille de la tumeur ne permet pas un traitement conservateur si elle est responsable d'un résultat esthétique de mauvaise qualité. La patiente doit être informée du risque de mastectomie en cas de résultat esthétique peu satisfaisant après traitement conservateur, une reconstruction mammaire (immédiate ou différée) peut être envisagée.

De nombreuses études multicentriques ont montré que la limite de 2 cm pour le traitement conservateur pouvait être repoussée à 3 ou 4 cm, voire plus si les limites de la tumorectomie étaient suffisamment larges (11).

Fitzal en 2010 estimait que si la taille de la tumeur par rapport à la taille du sein

excédait $\frac{1}{4}$ (plus d'un quadrant), une mastectomie s'imposait (14).

1.4.3 Multifocalité

Le cancer du sein est multifocal quand il est constitué d'au moins deux lésions séparées, situées dans le même quadrant, et multicentrique quand il est constitué d'au moins deux lésions situées dans des quadrants différents (21).

Quand les lésions sont à cheval entre deux quadrants, c'est la distance entre les lésions qui importe (>5mm) (22).

Les techniques d'imagerie moderne mettent en évidence le caractère multifocal du cancer du sein dans 40 % des cas (23,24).

Le caractère multifocal ou multicentrique du cancer du sein représente classiquement une contre-indication au traitement chirurgical conservateur.

Des séries cliniques récentes portant sur des effectifs importants et avec un recul suffisamment long pour évaluer le contrôle local montrent que le caractère multifocal peut, dans certaines conditions, permettre d'envisager un traitement conservateur après validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire préthérapeutique (25).

1.4.4 Marges de résection

L'objectif principal de la chirurgie est d'obtenir des marges saines (R0). La négativité des marges de résection est le facteur pronostic le plus important dans la réduction du risque de rechute locale (26,27).

1.4.5 Volonté de la patiente

Le traitement chirurgical doit être décidé conjointement par la patiente et les médecins après information claire, loyale et appropriée sur les avantages et inconvénients des différentes options chirurgicales, des traitements adjuvants disponibles et des conséquences esthétiques qui en résultent.

Molenaar en 2004 s'est intéressé aux facteurs prédictifs du choix des patientes pour le traitement conservateur ou radical dans le cancer du sein. Il a montré que le choix des patientes était influencé par la préférence de leur chirurgien, leurs préoccupations concernant la perte de leur sein et la peur d'une récurrence locale. Ces facteurs étaient prédictifs du choix thérapeutique des patientes et influençaient la

décision thérapeutique (28,29).

1.5 RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

Les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice semblent satisfaites des résultats esthétiques. En revanche elles semblent plus inquiètes face à la survenue d'une récurrence.

La mastectomie diminue la qualité de vie (perceptions de la santé psychologique, de la santé sexuelle, de la santé physique, peur de l'avenir et de la qualité de vie globale) par rapport à une tumorectomie. Le pourcentage du volume mammaire excisé semble significativement corrélé à la satisfaction des patientes (30–34).

La peur de la récurrence et le bénéfice en terme de survie sont perçus comme les principaux facteurs de motivation pour choisir la mastectomie plutôt que le traitement conservateur indépendamment de l'âge (35).

Sur le plan psychologique, d'une part l'anxiété après traitement conservateur semble la même qu'après traitement radical, d'autre part l'image corporelle et l'activité sexuelle sont mieux préservées par le traitement conservateur. Ainsi le traitement conservateur est tout à fait logique sur le plan psychologique mais ne se conçoit que si le résultat esthétique est satisfaisant car la correction esthétique des défauts du traitement conservateur est souvent plus difficile qu'une reconstruction après mastectomie.

2. DEUXIEME PARTIE / ETUDE

2.1 Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante est devenue le traitement de référence des cancers du sein localement avancés. Elle permet de réduire la taille tumorale et d'augmenter le taux de traitement conservateur chez des patientes initialement candidates à une mastectomie ou inopérables (14,36,37).

La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé au cours du siècle dernier au profit du traitement conservateur (7). Si ce traitement respecte la qualité de vie des patientes, il ne doit pas se faire aux dépens du risque de récurrence locale. La chirurgie oncologique associée aux progrès de l'oncologie médicale, de la radiothérapie et de la radiologie répond à ces deux objectifs.

Avec l'augmentation du nombre d'essais comparant mastectomie et tumorectomie, les contre-indications du traitement conservateur ont changé. La multicentricité, la positivité des marges de résection après large tumorectomie et l'impossibilité de réaliser une radiothérapie restent des contre-indications absolues à la réalisation d'un traitement conservateur (13,34).

L'étude que nous avons menée pose plusieurs questions :

Quels sont les facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante ?

La décision chirurgicale de traitement radical ou conservateur est-elle justifiée par les résultats histologiques définitifs ?

Quels sont les facteurs prédictifs de mastectomie abusive ?

2.2 Matériel et Méthode

2.2.1 SELECTION DES PATIENTES

Notre étude est rétrospective et unicentrique. Elle a été menée au Centre régional de Lutte Contre le Cancer (CLCC), l'Institut Bergonié à Bordeaux.

Les critères d'inclusion dans cette étude regroupaient l'ensemble des patients de sexe féminin, de 18 à 75 ans, atteints de cancers du sein localement avancés (T2 à T4) non métastatiques (M0) traités par chimiothérapie néoadjuvante (CNA). Dans tous les cas, la tumeur était considérée comme trop volumineuse pour pouvoir bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur d'emblée. Les cancers du sein inflammatoires étaient inclus. En cas de multifocalité, et selon la classification UICC, le stade clinique dépendait de la taille de la plus grosse lésion (Annexe 1).

Nous avons exclu les patientes présentant un carcinome lobulaire infiltrant au moment du diagnostic, les patientes ayant des cancers du sein bilatéraux et celles pour lesquelles la mastectomie a été réalisée par choix alors qu'un traitement conservateur aurait été possible.

Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} janvier 2012, nous avons inclus les patientes traitées par mastectomie d'emblée après chimiothérapie néoadjuvante et entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} janvier 2010, les patientes traitées par traitement chirurgical conservateur. Les périodes d'étude dans les deux groupes ne sont pas identiques de manière à avoir autant de malades dans le groupe mastectomie et dans le groupe tumorectomie.

2.2.2 DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer du sein était établi par l'examen anatomopathologique des prélèvements réalisés par micro ou macrobiopsies percutanées.

Ces biopsies étaient réalisées soit à l'institut Bergonié (IB) soit par des radiologues hors centre (HC) avant traitement.

Le statut clinique de la patiente était colligé lors d'un comité sein. Il s'agissait d'une consultation multidisciplinaire en présence de la patiente. La patiente était examinée

par un chirurgien, un oncologue et un radiothérapeute.

Deux comités étaient prévus : le premier en pré-thérapeutique (comité sein 1) et le second en fin de chimiothérapie (comité sein 2), associés à un bilan sénologique. Sur le dossier étaient notés : l'âge de la patiente, sa taille, son poids, la taille de son sein, son statut hormonal, la latéralité de la tumeur, la topographie de la tumeur, la stadification TNM de la tumeur et le choix thérapeutique de la patiente. Les examens d'imagerie (mammographie, échographie mammaire, IRM mammaire) et l'histologie de la tumeur (type histologique, CCIS, grade SBR, mitoses, emboles, RE, RP, HER2, Ki67) étaient analysés.

La possibilité ou l'impossibilité d'un traitement chirurgical conservateur étaient envisagées avant chimiothérapie et consignées dans le dossier.

Un clip métallique était placé en début de traitement au centre de la tumeur pour la localiser après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante.

2.2.3 CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE

2.2.3.1 Type de chimiothérapie néoadjuvante

Après avoir eu la preuve histologique d'un cancer du sein invasif, toutes les patientes recevaient une chimiothérapie néoadjuvante, administrée par voie intra-veineuse toutes les trois semaines. L'ensemble des contre-indications classiques aux différentes molécules de chimiothérapie était recherché.

Les patientes recevaient la chimiothérapie de référence selon différents protocoles: 3 FEC-3 TXT (3 cycles de 5-Fluoro-Uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide suivis de 3 cycles de Taxotère) et exceptionnellement 6 FEC 100 (5-Fluoro-Uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide) ou 3 FEC 100, 1 Taxotère en raison d'intolérance ou de contre-indication à certaines chimiothérapies.

2.2.3.2 Biothérapie

Les patientes dont la tumeur sur-exprimait l'oncoprotéine HER2 bénéficiaient d'un traitement par Trastuzumab (Herceptine®) par voie intra-veineuse. La durée d'administration du traitement était de 12 mois ou de 6 mois versus 12 mois selon le protocole de l'étude PHARE (Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition). Le traitement par Trastuzumab débutait simultanément avec la

chimiothérapie par Taxotère.

2.2.3.3 Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante était évaluée cliniquement et par imagerie (mammographie, échographie mammaire, +/- IRM) après la dernière cure de chimiothérapie au cours du comité sein 2.

Selon les critères définis par l'UICC, la réponse tumorale était considérée comme complète lorsqu'il ne persistait ni signe inflammatoire ni tumeur palpable au niveau du sein et disparition de toute lésion cible, partielle lorsque la réduction de la lésion cible était d'au moins 30%. La progression était définie par une augmentation de plus de 20% (selon les derniers critères RECIST version 1.1 – Annexe 2) (38–40).

2.2.4 CHIRURGIE

Le traitement locorégional était réalisé dans les 21 à 30 jours suivant comité 2.

Au cours du comité sein 1, l'attitude chirurgicale était la suivante :

- **Groupe A** : un traitement chirurgical radical (mastectomie) était décidé quelque soit la réponse à la chimiothérapie (multifocalité/multicentricité et/ou microcalcifications étendues).

- **Groupe B** : le traitement chirurgical était adapté à la régression tumorale évaluée lors du comité 2.

- Groupe BM : **Traitement radical : Mastectomie**

La mastectomie était réalisée selon la technique de Madden. Le muscle pectoral était conservé.

Les principales indications de mastectomie étaient :

- Le cancer du sein inflammatoire
- Une lésion progressive sous chimiothérapie
- Le ratio taille de la tumeur/taille du sein pour des tumeurs de plus de 3 cm,
- La taille très importante de la tumeur (>40 mm),
- La multicentricité risquant de compromettre le résultat esthétique
- Les raisons psychiatriques

Les patientes qui ont bénéficié d'une mastectomie uniquement par choix ont été exclues de cette étude.

Toutes les patientes devant avoir une radiothérapie au décours de la mastectomie, la reconstruction mammaire immédiate n'était pas recommandée. Lorsqu'une reconstruction mammaire immédiate était demandée par la patiente, une radiothérapie néoadjuvante était proposée.

- Groupe BT : **Traitement conservateur : Tumorectomie, zonectomie, oncoplastie**

Les patientes qui ne présentaient pas les critères indiquant une mastectomie bénéficiaient d'un traitement chirurgical conservateur associé à une radiothérapie de clôture. Elles étaient informées du risque de ré-intervention chirurgicale conservatrice ou radicale en cas de positivité des marges de résection (R1).

Dans les 2 groupes, le curage axillaire standard (niveau 1 et 2 de Berg) était recommandé et effectué.

2.2.5 ANALYSE HISTOLOGIQUE DEFINITIVE

L'analyse histologique de la pièce opératoire était réalisée au CLCC à l'Institut Bergonié à Bordeaux.

Les résultats étaient délivrés selon le modèle des comptes rendus (fiches standardisées des mises à jour des comptes rendus) d'anatomopathologie établis par le plan cancer en 2011. Ils renseignaient la localisation de la ou des tumeur(s), la taille de la ou des lésion(s), le type histologique, le grade SBR, le nombre de mitoses, la multicentricité, la multifocalité, la présence de CCIS, la présence d'emboles, le statut hormonal (RE, RP), le statut HER2, Ki67, la classification de Sataloff, la classification de Chevallier, le reliquat tumoral (41) (Annexe 3).

L'analyse conjointe du statut hormonal et du statut HER2 de la patiente permettait de classer les cancers du sein en différents sous-types moléculaires (42,43):

- 1 - les tumeurs HER2 +, Récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) +
- 2 - les tumeurs HER2 +, Récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) -
- 3 - les tumeurs Récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) +, HER2 -

4 - les tumeurs de phénotype triple négatif (RE et/ou RP -, HER2-)

2.2.6 TRAITEMENT DE CLOTURE

2.2.6.1 Radiothérapie

Après traitement conservateur, une irradiation de la glande mammaire de 50 Gys était indiquée. En cas de facteurs de risque de récurrence (âge <70 ans, grade SBR 3, emboles), une surimpression (ou «boost») de 10 à 16 Gys était délivrée (15,44).

Une irradiation de la paroi après mastectomie était proposée en cas de facteurs de mauvais pronostic (multifocalité, taille tumorale >30mm, présence d'emboles, envahissement ganglionnaire pN+, âge jeune <40 ans, grade histopronostique élevé).

L'irradiation des aires sus et sous-claviculaires était préconisée en cas d'envahissement axillaire. L'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) se discutait en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire et, en son absence, des autres facteurs de risque d'envahissement de la CMI (taille tumorale, âge, topographie interne et présence d'emboles).

Aucune irradiation du creux axillaire n'a eu lieu dans notre étude.

Le délai recommandé pour débuter la radiothérapie était de 4 à 6 semaines après la chirurgie.

2.2.6.2 Hormonothérapie

L'hormonothérapie était indiquée en cas de tumeur hormonosensible (RE+ et/ou RP +).

Les patientes non ménopausées recevaient du Tamoxifène. Les patientes ménopausées recevaient un inhibiteur de l'aromatase seul ou après Tamoxifène.

La durée de l'hormonothérapie variait de 5 à 10 ans selon le protocole d'étude.

2.2.7 SUIVI

Un suivi classique était réalisé pour chaque patiente à l'Institut Bergonié (examen clinique tous les 6 mois, mammographie de contrôle annuelle), pendant au moins 5 ans. Le relais de ce suivi était ensuite assuré par le gynécologue ou le médecin

traitant et un suivi épistolaire était mis en place.

Les récurrences locorégionales (RLR) étaient définies comme toutes reprises évolutives dans le sein traité (carcinome invasif ou in situ), dans la paroi homolatérale ou dans les régions ganglionnaires homolatérales. Les métastases (RM) correspondaient à toutes les localisations à distance (foie, os, poumon, cerveau) hormis dans le sein controlatéral (RCL).

2.2.8 SCHEMA D'ETUDE

L'objectif de cette étude était d'analyser quels étaient les facteurs prédictifs de traitement chirurgical radical du sein après chimiothérapie néoadjuvante ?

Les objectifs secondaires étaient :

La décision chirurgicale de traitement radical ou conservateur était-elle justifiée par les résultats histologiques définitifs?

Quels étaient les facteurs prédictifs de mastectomie abusive ?

Nous avons divisé la population d'étude en 3 groupes : Groupe A, Groupe BT et Groupe BM.

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire nous a ensuite permis de diviser ces groupes en sous-groupes selon que le traitement était justifié ou non par les résultats histologiques définitifs.

- **Groupe A :**

Mastectomies «justifiées» AJ concernait les mastectomies ypT2 à ypT4.

Mastectomies «abusives» AA concernait les mastectomies ypT0 ou ypT1, quelque soit le statut ganglionnaire et qui auraient pu bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur. Le terme «abusives» peut paraître fort mais nous semblait être adapté pour dénoncer les mastectomies qui auraient pu être évitées.

- **Groupe BT :**

Tumorectomies «justifiées» TJ concernait les tumorectomies ayant permis l'exérèse tumorale en marges saines R0.

Tumorectomies «reprises» TR concernait les tumorectomies R1 in-situ ou infiltrant et nécessitant une reprise chirurgicale conservatrice ou radicale.

- Groupe BM :

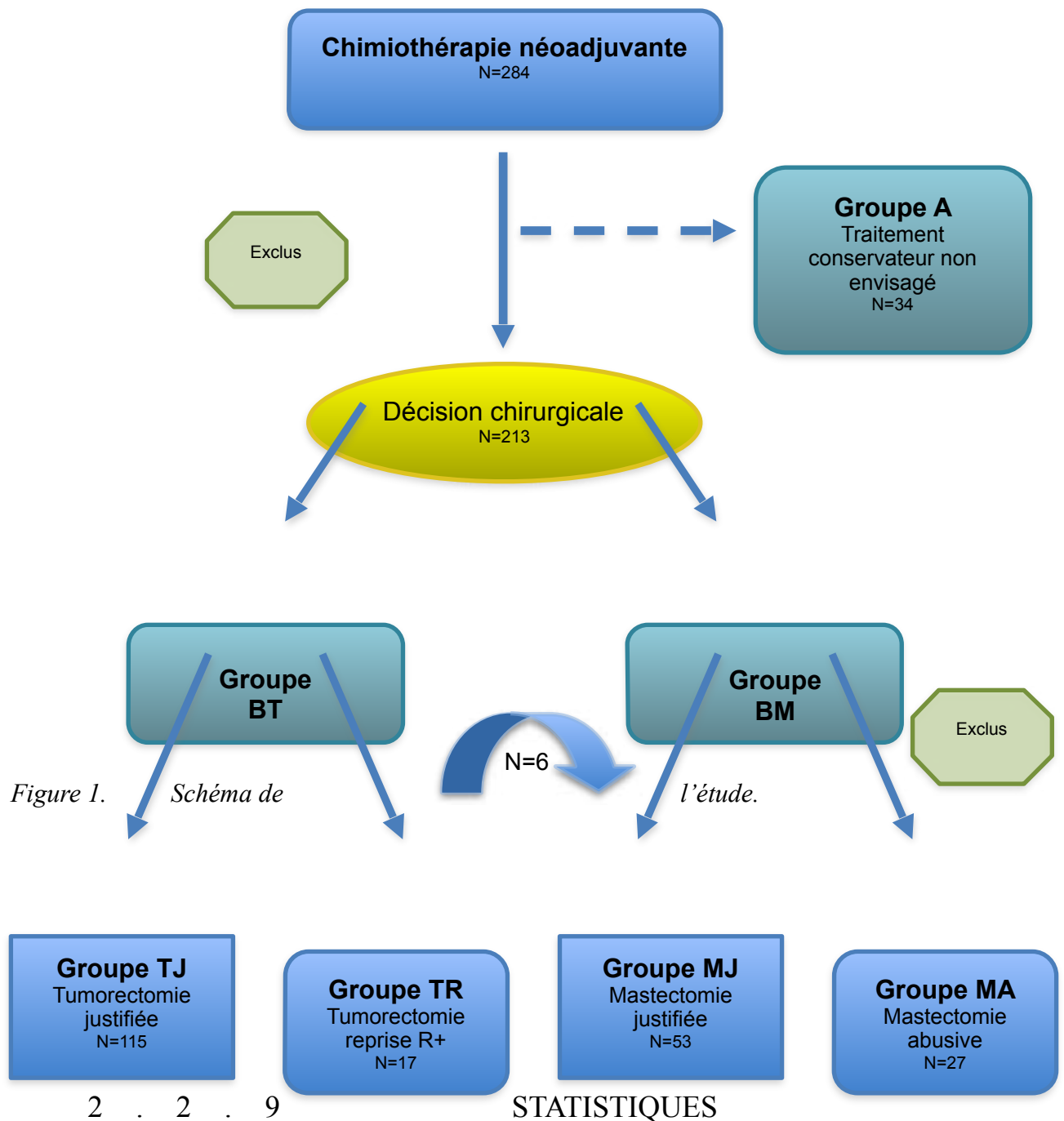
Mastectomies «justifiées» MJ concernait les mastectomies ypT2 à ypT4.

Mastectomies «abusives» MA concernait les mastectomies ypT0 ou ypT1.

En raison du caractère rétrospectif de notre étude, nous avons rediscuté de l'ensemble des dossiers de mastectomies considérées comme «abusives» lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en présence de : un chirurgien, un oncologue, un anatomopathologiste et un radiologue spécialisés en sénologie. Pour chaque cas, les critères cliniques, radiologiques et histologiques disponibles avant et après CNA ont été revus. Les résultats anatomopathologiques définitifs étaient masqués puis annoncés après discussion. Le but était de reconsidérer le traitement chirurgical radical et de discuter l'éventualité d'un traitement conservateur pour chaque patiente a posteriori. La question posée aux membres de la RCP pour chaque dossier était la suivante : « Connaisant les éléments cliniques, radiologiques et histologiques avant et après CNA, auriez-vous proposé une tumorectomie chez cette patiente ? ».

L'approbation du comité de révision interne à l'Institut Bergonié a été obtenue pour cette étude, le consentement éclairé était inutile.

La *Figure 1* illustre le schéma de l'étude.



Dans cette série, les données qualitatives étaient décrites par la moyenne, l'écart type et minimum-maximum ou par la médiane en fonction de la distribution. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de nombres et de pourcentages.

Les comparaisons des groupes : BT et BM, MA et MJ, AA et AJ, étaient réalisées pour les variables quantitatives par le test non paramétrique de Wilcoxon. Pour les

variables qualitatives, le test du Chi-2 ou le test de Fisher, lorsque les effectifs le justifiaient, étaient utilisés. Lorsque les effectifs de variables catégorielles à plus de deux modalités ne permettaient pas l'utilisation du Chi-2, des regroupements étaient faits pour obtenir un tableau à 4 cases adapté au test de Fisher. Ces regroupements étaient décidés sur des arguments cliniques. Un $p < 0.05$ en test bilatéral était considéré comme significatif.

Les analyses multivariées étaient réalisées par une régression logistique binaire en pas à pas descendant selon la méthode du maximum de vraisemblance. Les facteurs < 0.05 en univarié étaient sélectionnés et, en présence de facteurs trop imbriqués, un choix sur l'argument clinico-pratique ou sur l'exhaustivité de la donnée était fait (le T et non la taille en mm, le statut HER2+ et non la combinaison RH +HER2+, le grade et non l'index mitotique).

Le recul médian de la série était calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversée où les décès étaient censurés. La survie globale, les probabilités d'apparition des rechutes locales et des métastases étaient calculées selon la méthode de Kaplan Meier.

Pour la survie globale tous les décès quel qu'en soit la cause étaient considérés comme des événements. Le temps de participation pour les patientes décédées allait de la date du diagnostic histologique du cancer du sein à la date du décès. Les patientes vivantes aux dernières nouvelles étaient censurées avec un délai allant de la date du diagnostic histologique du cancer du sein à la date des dernières nouvelles.

Pour les courbes de contrôle local et d'apparition des métastases les événements étaient définis par les reprises évolutives dans le sein traité (carcinome invasif ou in situ), dans la paroi homolatérale ou dans les régions ganglionnaires homolatérales pour les rechutes locales ; par les localisations à distance (foie, os, poumon, cerveau) hormis dans le sein controlatéral pour les métastases, avec un délai de participation calculé de la date du diagnostic histologique à la date du diagnostic de l'évènement considéré. Les patientes vivantes aux dernières nouvelles ou décédées sans avoir eu l'évènement considéré étaient censurées avec un délai calculé de la date de diagnostic histologique à la date du décès ou des dernières nouvelles.

Les comparaisons des différents groupes en termes de survie, rechutes locale et métastatique étaient réalisées par le test du log-rank. Un $p < 0.05$ était considéré significatif.

2.3 Résultats

2.3.1 DESCRIPTION DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

Entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} janvier 2012, 2660 cancers du sein ont été traités à l'Institut Bergonié. Deux cent quatre vingt quatre patientes ont reçu une CNA.

Parmi 284 patientes, 37 patientes ont été exclues de l'étude : 24 CLI diagnostiqués sur les biopsies initiales, 8 cancers du sein bilatéraux, 2 patientes ayant reçu une radiothérapie néoadjuvante et 3 patientes de plus de 75 ans.

Au total, du 1^{er} janvier 2006 au 1^{er} janvier 2012, 247 patientes ont été traitées selon le design de l'étude et 115 patientes ont bénéficié d'une mastectomie. Trente quatre mastectomies étaient prévues avant la CNA et ont été incluses dans le groupe A. Quatre-vingt une mastectomies ont été décidées en réponse à la CNA et ont été incluses dans le groupe BM.

Du 1^{er} janvier 2006 au 1^{er} janvier 2010, 132 patientes ont bénéficié d'une tumorectomie décidée après CNA et ont été incluses dans le groupe BT.

Les caractéristiques des patientes avant chimiothérapie figurent dans le *Tableau 1*.

Les caractéristiques des patientes avant chimiothérapie figurent dans le *Tableau 2*.

Tableau 1. Description de la population d'étude avant chimiothérapie néoadjuvante.

% en colonne	Groupe A Mastectomie prévue (n=34)	Groupe BT Tumorectomie après CNA (n=132)	Groupe BM Mastectomie après CNA (n=81)
Age moyen (min-max) (années)	49 (35-69)	49 (27-74)	49 (26-75)
BMI médian (min-max) (Kg·m ⁻²)	23,4 (17,1-49,3)	23,9 (16,4-42,5)	22,7 (16,6-33,5)
Multifocalité clinique	10 (29,4%)	1 (0,8%)	4 (4,9%)
Taille initiale médiane (min-max) (mm)	52,5 (20-150)	45 (20-120)	60 (20-130)
cT			
cT2	9 (26,5%)	92 (69,7%)	23 (28,4%)
cT3	7 (20,6%)	22 (16,7%)	33 (40,7%)
cT4	15 (44,1%)	16 (12,1%)	23 (28,4%)
cTx	3 (8,8%)	2 (1,5%)	2 (2,5%)
cN			
cN0	11 (32,3%)	66 (50,0%)	36 (42%)
cN+	23 (67,7%)	64 (48,5%)	45 (58%)
cNx	0	2 (1,5%)	0
Inflammation	8 (23,5%)	13 (9,8%)	21 (25,9%)
<i>Mammographie</i>			
Taille médiane (min-max)	40 (10-100)	30 (10-80)	30 (6-70)
Microcalcifications	20 (58,8%)	44 (33,3%)	40 (49,4%)
Multifocalité	12 (35,3%)	5 (3,8%)	8 (9,9%)
<i>Echographie</i>			
Taille médiane (min-max)	26 (6-85)	27 (11-70)	28 (6-100)
Multifocalité	18 (52,9%)	5 (3,8%)	12 (14,8%)
SBR			
I	1 (2,9%)	4 (3,0%)	1 (1,2%)
II	17 (50,0%)	50 (37,9%)	48 (59,3%)
III	14 (41,2%)	67 (50,8%)	25 (30,9%)
X	2 (5,9%)	11 (8,3%)	7 (8,6%)
CCIS +	9 (26,5%)	7 (5,3%)	19 (23,5%)
<i>Sous-types moléculaires</i>			
HER2+, RH+	2 (5,9%)	7 (5,3%)	9 (11,1%)
HER2+, RH-	6 (17,6%)	3 (2,3%)	11 (13,6%)
HER2-, RH+	18 (52,9%)	65 (49,2%)	39 (48,1%)
HER2-, RH-	6 (17,6%)	45 (34,1%)	11 (13,6%)
X	2 (5,9%)	12 (9,1%)	11 (13,6%)

Tableau 2. Description de la population d'étude après chimiothérapie néoadjuvante.

% en colonne	Groupe A Mastectomie prévue (n=34)	Groupe BT Tumorectomie après CNA (n=132)	Groupe BM Mastectomie après CNA (n=81)
--------------	---	--	--

<i>Protocole de CNA</i> 3 FEC-3 TXT 6 FEC 100 Autre	32 (94,1%) 1 (2,9%) 1 (2,9%)	111 (84,1%) 8 (6%) 13 (9,8%)	71 (87,6%) 1 (1,2%) 9 (11,1%)
Trastuzumab	9 (26,5%)	8 (6,06%)	21 (25,9%)
<i>Clinique</i> Taille médiane (min-max) Réponse à la CNA P S RP RC X	20 (0-100) 0 7 (20,6%) 13 (38,2%) 11 (32,3%) 3 (8,8%)	11 (0-50) 0 8 (6%) 65 (49,2%) 55 (41,7%) 4 (3%)	45 (0-130) 3 (3,7%) 31 (38,3%) 29 (35,8%) 11 (13,6%) 7 (8,6%)
<i>Mammographie</i> Taille médiane (min-max) Réponse à la CNA P S RP RC + X	37 (10-60) 1 (2,9%) 3 (8,8%) 1 (2,9%) 20 (85,3%)	25 (7-70) 4 (3%) 13 (9,9%) 16 (12,1%) 99 (75%)	40 (0-80) 3 (3,7%) 13 (16%) 5 (6,2%) 60 (74,1%)
<i>Histologie</i> CCI CLI Mixte CCI + CLI Autre histologie Absence d'infiltrant	28 (82,3%) 0 0 0 6 (17,6%)	95 (72%) 1 (0,8%) 1 (0,8%) 1 (0,8%) 34 (25,8%)	63 (77,8%) 4 (4,9%) 1 (1,2%) 2 (2,5%) 11 (13,6%)
<i>ypTNM</i> ypT0 ypT1 ypT2 ypT3 ypT4 ypTis ypTX ypN0 ypN1 ypN2 ypN3 ypNX	4 (11,7%) 12 (35,2%) 10 (29,4%) 3 (8,8%) 1 (2,9%) 2 (5,9%) 2 (5,9%) 12(35,3%) 11(32,5%) 6 (17,6%) 4 (11,8%) 1 (2,9%)	24 (18,2%) 67 (50,7%) 27 (20,4%) 1 (0,8%) 1 (0,8%) 0 12 (9,1%) 81 (61,4%) 36 (27,3%) 10 (7,6%) 2 (1,5%) 3 (2,3%)	7 (8,7%) 21 (25,9%) 36 (44,4%) 11 (13,6%) 1 (1,23%) 4 (4,9%) 1 (1,2%) 36 (44,4%) 21 (25,9%) 13 (16%) 10 (12,3%) 1 (1,2%)
<i>Sataloff</i> TA TB TC TD TX NA NB NC ND NX	10 (29,4%) 14 (41,2%) 6 (17,6%) 1 (2,9%) 3 (8,8%) 3 (8,8%) 8 (23,5%) 18 (52,9%) 2 (5,9%) 3 (8,8%)	41 (31%) 35 (26,5%) 30 (22,7%) 6 (4,5%) 20 (15,1%) 26 (19,7%) 45 (34,1%) 29 (22,0%) 13 (9,8%) 19 (14,4%)	15 (18,5%) 28 (34,6%) 31 (38,3%) 4 (4,9%) 3 (3,7%) 16 (19,8%) 17 (21,0%) 27 (33,3%) 16 (19,8%) 5 (6,2%)

<i>Chevallier</i>			
Classe 1	2 (5,9%)	11 (8,3%)	7 (8,6%)
Classe 2	3 (8,8%)	6 (4,5%)	3 (3,7%)
Classe 3	18 (52,9%)	46 (34,8%)	49 (60,5%)
Classe 4	1 (2,9%)	5 (3,8%)	5 (6,2%)
X	10 (29,4%)	64 (48,5%)	17 (21%)
<i>Traitement de clôture</i>			
Radiothérapie	10 (29,4%)	130 (98,5%)	78 (96,3%)
Sein	14 (41,2%)	129 (97,7%)	77 (95,1%)
CMI	6 (17,6%)	130 (98,5%)	78 (96,3%)
Sus-claviculaire	1 (2,9%)	0	2 (2,5%)
Axillaire	0	101 (76,5%)	2 (2,5%)
Boost			
Hormonothérapie	20 (58,8%)	78 (59,1%)	56 (69,1%)

2.3.1.1 Mutation

Quatre patientes présentaient des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein. Deux d'entre elles présentaient une mutation du gène BRCA1, une patiente présentait une mutation du gène BRCA2 et une patiente présentait une mutation du gène MLH1. Ces mutations n'étaient pas connues avant la fin du traitement et ont été diagnostiquées par la suite.

2.3.1.2 Multifocalité/Multicentricité

Dans le groupe A, parmi les 10 patientes ayant des tumeurs multifocales, 7 étaient multicentriques. Dans le groupe BT, une seule patiente avait une tumeur à la fois multifocale et multicentrique. Dans le groupe BM, parmi les 4 patientes ayant des tumeurs multifocales, 2 étaient multicentriques.

2.3.1.3 Cancer inflammatoire

Treize des 42 patientes de notre série présentant initialement un cancer du sein inflammatoire ont bénéficié d'un traitement conservateur (31%).

Tableau 3. Réponse clinique à la chimiothérapie en termes d'inflammation.

% en colonne	Groupe A Mastectomie prévue (n=34)	Groupe BT Tumorectomie après CNA (n=132)	Groupe BM Mastectomie après CNA (n=81)

Inflammation avant CNA	8 (23,5%)	13 (9,8%)	21 (25,9%)
Inflammation après CNA	2 (5,9%)	2 (1,5%)	10 (12,3%)

La CNA a permis de contrôler l'inflammation dans 75 % des cas dans le groupe A, 84,6% des cas dans le groupe BT et 52,4% des cas dans le groupe BM.

Seules 45 patientes de l'étude ont bénéficié d'une IRM avant chimiothérapie.

2.3.2 FACTEURS PREDICTIFS DE MASTECTOMIE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE : ANALYSE DU GROUPE B

Le taux de traitement conservateur décidé après CNA était de 66,5% entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} janvier 2010.

Les indications de mastectomie après CNA figurent dans le *Tableau 4*.

Tableau 4. Indications de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante dans le groupe BM

Indication de mastectomie décidée après CNA : Groupe BM	N=81 (%)
Taille de la tumeur	41 (50,6%)
Taille de la tumeur trop volumineuse par rapport à la taille du sein	24 (29,6%)
Multifocalité	7 (8,6%)
Microcalcifications étendues	21 (25,9%)
Inflammation	13 (16%)
Raison psychiatrique	1 (1,2%)

Dans 50,6% des cas, c'est la taille tumorale clinique en fin de traitement qui était à l'origine de l'indication de la mastectomie.

La taille clinique de la tumeur classiquement admise pour permettre un traitement conservateur est de 35 mm et peut être adaptée à la taille du sein. Parmi les 41 indications de mastectomies sur la taille tumorale, 36 tumeurs mesuraient 35 mm ou plus (87,8%), 4 tumeurs mesuraient moins de 35 mm (9,8%) et 1 tumeur était de taille inconnue (2,4%).

2.3.3.1 Clinique

En analyse univariée (BT vs BM), les variables cliniques prédictives d'un traitement chirurgical radical étaient les suivantes :

- L'extension tumorale initiale à l'ensemble du sein

Six des 7 tumeurs pan-mammaires (85,7%) ont eu une mastectomie (p=0,012).

- La taille tumorale initiale > 50mm

Avec une médiane de 60 mm, les tumeurs du groupe mastectomie BM avaient une taille clinique significativement plus importante que les tumeurs du groupe tumorectomie BT (taille médiane de 45mm) (p<0,001).

- Les stades cT3 et cT4 initiaux

Vingt pour cent des cT2 ont été traités par mastectomie (n=23) versus 59,6 % pour les cT3 et cT4 (n=56) (p<0,001).

- Le caractère inflammatoire initial

La proportion de cancers du sein inflammatoires était plus importante dans le groupe BM 25,9% contre 9,8% dans le groupe tumorectomie BT. Dans 61,8% des cas, les cancers inflammatoires ont été traités par mastectomie dans notre série contre 33,5% en l'absence de signes inflammatoires ($p=0,002$).

- La stabilité ou progression clinique de la lésion sous CNA

Dans le groupe tumorectomie BT, figuraient 8 patientes dont la maladie était stable ou progressait sous CNA (PD + SD) pour 10 patientes dont la maladie répondait partiellement ou complètement à la CNA (PR+CR) contre respectivement 34 et 40 patientes dans le groupe mastectomie BM ($p<0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge ($p=0,94$), de poids ($p=0,16$) et de taille de la patiente ($p=0,31$) entre les 2 groupes BT et BM au moment du diagnostic.

La comparaison des BMI ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes BT et BM ($p=0,07$) mais il existait une «tendance» à un BMI un peu plus important avec le groupe tumorectomie BT (médiane 24,0) par rapport au groupe mastectomie BM (médiane 22,7). Le regroupement des BMI de moins et de plus de 25 ne montrait pas de différence significative entre les groupes ($p=0,21$).

Le statut ménopausique était comparable dans les 2 groupes ($p=0,98$).

L'analyse de la taille des bonnets de soutien-gorge a nécessité un regroupement de la population d'étude. Nous avons comparé un groupe composé des bonnets A et B (considérés comme petite poitrine) avec un groupe composé des bonnets C et plus. La taille du bonnet n'était pas un facteur prédictif de traitement conservateur ($p=0,53$).

La taille de la lésion secondaire la plus volumineuse cliniquement était répertoriée. Dans le groupe tumorectomie BT, il existait un cas de multifocalité pour lequel la taille de la lésion secondaire était de 30 mm et 4 cas de multifocalité dans le groupe mastectomie BM avec une taille médiane de 22,5 mm (15-30). Ni la multifocalité ($p=0,07$) ni la multicentricité ($p=0,56$) ne représentaient un facteur prédictif de traitement radical.

Le statut ganglionnaire (N) n'était pas un facteur prédictif de mastectomie ($p=0,67$).

2.3.3.2 Radiologique

En analyse univariée, les variables radiologiques prédictives d'un traitement chirurgical radical étaient les suivantes :

- La présence de microcalcifications sur la mammographie initiale

Un traitement conservateur a pu être proposé dans 52,4% des patientes porteuses de microcalcifications versus 72,8% en l'absence de microcalcifications ($p=0,003$).

- La multifocalité sur l'échographie initiale

Dans 5,3 % des cas ($n=7$), les patientes présentaient 2 lésions ou plus dans le groupe tumorectomie BT contre 17,3% ($n=14$) dans le groupe mastectomie BM ($p=0,004$).

Sur la mammographie, le nombre de lésions ($p=0,13$), la taille ($p=0,39$) et la multicentricité ($p=0,07$) n'étaient pas significativement associés à un traitement conservateur ou radical.

Parmi les 19 patientes du groupe tumorectomie BT à avoir eu une IRM avant CNA, 5 avaient une tumeur multifocale contre 8/14 dans le groupe mastectomie BM ($p=0,07$).

La taille médiane de la lésion principale était de 34 mm (7-90) dans le groupe BT versus 50 mm (17-82) dans le groupe BM et 11mm (5-23) pour la lésion secondaire principale dans le groupe BT ($p=0,17$).

2.3.3.3 Histologique

En analyse univariée, les variables histologiques (sur biopsie initiale) prédictives d'un traitement chirurgical radical étaient les suivantes :

- La présence de CCIS

Dix-neuf (73,1%) des patientes présentant un CCIS quelque soit le grade à la biopsie étaient traitées par mastectomie contre 60 (33,1%) des patientes ne présentant pas de CCIS ($p<0,0001$).

- La présence de lésions bénignes

Neuf (69,2%) des patientes présentant une lésion bénigne étaient traitées par mastectomie contre 71 (35,7%) des patientes ne présentant pas de lésion bénigne ($p=0,03$).

- La présence d'un CCI de grade SBR 1 ou 2

Pour 72,8 % ($n=67$) des patientes présentant un CCI de grade 3, un traitement conservateur a pu être réalisé contre 52,4 % ($n=54$) des patientes présentant un CCI de grade 1 ou 2 ($p=0,003$).

- L'index mitotique faible

Les tumeurs dont l'index mitotique était élevé ($IM=3$) ont pu bénéficier dans 78,2% ($n=37$) des cas d'un traitement conservateur alors que seules 48,1% des tumeurs à index mitotique faible ($IM=1$) étaient traitées par tumorectomie ($p=0,005$).

- Le statut HER2 +

Pour 66,7% ($n=20$) des tumeurs HER2+ contre 31,2% ($n=50$) des tumeurs HER2-, une mastectomie a été réalisée ($p<0,001$). Les 18 (69,2 %) patientes ayant reçu du Trastuzumab, en lien avec leur statut HER2+, avaient un traitement radical ($p<0,001$).

- Les tumeurs de phénotype RH+ HER2+ ($p<0,001$)

Lorsque le type de traitement chirurgical était analysé en fonction du sous-type moléculaire tumoral, on constatait un taux de traitement conservateur plus important en cas de tumeur de phénotype triple négatif (34% des patientes du groupe BT).

Tableau 5. Traitement chirurgical selon différents sous-types moléculaires

Sous-types moléculaires	Groupe BT ($n=132$)	Groupe BM ($n=81$)
HER2 +, RH +	7 (5,3%)	9 (11,1%)
HER2 +, RH -	3 (2,27%)	11 (13,6%)
HER2 -, RH +	65 (49,2%)	39 (48,1%)
HER2 -, RH -	45 (34,0%)	11 (13,6%)
NP	12	11

Pour effectuer l'analyse multivariée, nous avons retenu les facteurs prédictifs

de traitement chirurgical radical significatifs en analyse univariée.

Les deux premiers facteurs prédictifs étaient la taille tumorale initiale et le stade cT. Nous avons privilégié le cT du TNM et donc choisi de ne pas prendre en compte la taille tumorale. L'index mitotique était manquant pour 60 patientes et le grade SBR était analysable donc nous avons exclu ce critère. De la même manière, entre le statut HER2 et l'association RH+HER2+, nous avons choisi de prendre en compte le statut HER2 pour l'analyse multivariée.

Lors des différentes étapes, l'extension tumorale initiale à l'ensemble du sein, le caractère inflammatoire initial, la présence de lésions bénignes sur biopsie et la présence de CCIS sur biopsie n'ont pas été retenues comme facteurs prédictifs indépendants et 24% des patientes ont été exclues du modèle d'analyse.

Ainsi, en analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs d'une mastectomie étaient :

- **La présence de microcalcifications sur la mammographie initiale** (OR 3,143 ic95% [1,347- 7,336])
- **La multifocalité sur l'échographie initiale** (OR 7,001 ic95% [1,889- 25,956])
- **Le grade SBR 1 ou 2** (OR 3,131 ic95% [1,326- 7,393])
- **Le stade cT3** (OR 7,227 ic95% [2,900- 718,011]) et **le stade cT4** (OR 3,435 ic95% [1,089- 10,833])
- **La surexpression d'HER2 (+++)** (OR 6,649 ic95% [1,970- 22,448])

2.3.3 FACTEURS PREDICTIFS DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE «INADAPTEE»

2.3.4.1 Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe A

Les 6 patientes qui ont choisi une mastectomie alors qu'elles auraient pu bénéficier d'un traitement conservateur ont été exclues de l'étude.

Deux patientes présentaient une contre-indication à la radiothérapie. L'une d'elles n'a pas reçu de traitement de clôture.

Quinze tumeurs (44,1 %) étaient cT4 et 23 (67,7%) étaient cN1 au moment du

diagnostic.

Les indications de mastectomie dans le groupe A figurent dans le *Tableau 6*.

Tableau 6. Indications de mastectomie avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans le groupe A.

Indication de mastectomie décidée avant CNA : Groupe A	N=34 (%)
Multifocalité clinique et/ou radiologique	20 (58,8%)
Microcalcifications étendues	11 (32,4%)
Valeurs manquantes	3 (8,8%)

Un cas ypTX a été exclu de l'analyse. L'ensemble de l'échantillon analysé comprenait donc 33 patientes.

Parmi les 33 mastectomies du groupe A, 4 étaient ypT0 et 12 étaient ypT1 soit 48,5% (N=16) des mastectomies pouvant être considérées comme «abusives» et qui auraient pu bénéficier d'un traitement conservateur.

Les facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe A figurent dans le *Tableau 7*.

Lors de la RCP réalisée en aveugle, a posteriori, les mastectomies abusives ont été reconsidérées. Les conclusions de cette RCP concernant le groupe A figurent en Annexe 4.

Tableau 7. Description clinique, radiologique et histologique dans les groupes mastectomies «justifiées» AJ versus mastectomies «abusives» AA dans le groupe A, analyse univariée.

% en ligne	Groupe AJ Mastectomies justifiées (n=17)	Groupe AA Mastectomies abusives (n=16)	p
Age médian (min-max) (années)	49 (34,7-68,8)	47,8 (36,1-58,6)	0,25
BMI médian (min-max) (Kg·m ⁻²)	23,4 (19,1-37,1)	23,1 (17,1-49,3)	0,19
Patiente ménopausée	7 (63,6%)	4 (36,4%)	0,32

Bonnet de sein A ou B C ou plus	7 (50%) 8 (53,3%)	7 (50%) 7 (46,7%)	0,8 6
Multifocalité	4 (40%)	6 (60%)	0,4 6
Taille initiale médiane (min-max) (mm)	65 (30-150)	45 (20-100)	0,0 7
cTNM cT2 cT3+ cT4	3 (37,5%) 13 (59,1%)	5 (62,5%) 9 (40,9%)	0,2 9
cN cN0 cN+	6 (54,6%) 11 (50%)	5 (45,4%) 11 (50%)	0,8 0
Inflammation	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,0 4
<i>Mammographie avant CNA</i> Taille médiane (min-max) (mm) Microcalcifications Multifocalité	60 (20-100) 10 (50%) 6 (50%)	27,5 (10-90) 10 (50%) 6 (50%)	0,1 2 0,8 3 0,9 0
<i>Echographie avant CNA</i> Taille Médiane (min-max) (mm) Multifocalité	30 (10-60) 8 (44,4%)	22 (6-85) 10 (55,6%)	0,2 6 0,3 7
Grade SBR I+II III	11 (61,1%) 5 (35,7%)	7 (38,9%) 9 (64,3%)	0,1 5
CCIS +	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,0 2
<i>Sous-types moléculaires</i> RH+ RH- HER2+ HER2-	13 (65%) 4 (30,8%) 4 (50%) 11 (47,8%)	7 (35%) 9 (69,2%) 4 (50%) 12 (57,2%)	0,0 5 1,0 0
<i>Protocole de CNA</i> 3 FEC-3 TXT 6 FEC+autre Trastuzumab	15 (48,4%) 2 4 (50%)	16 (51,6%) 0 4 (50%)	1,0 0 1,0 0
<i>Clinique post-CNA</i> Taille médiane (min-max) (mm)	27,5 (0-100)	17,5 (0-60)	0,3 2
Réponse à la CNA PD+SD PR+CR	4 (57,1%) 12 (52,2%)	3 (42,9%) 11 (47,8%)	0,1 7
Inflammation post-CNA	2	0	0,4 8

2.3.4.2 Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe B

Un cas ypTX a été exclu de l'analyse. L'ensemble de l'échantillon analysé comprenait donc 80 patientes.

Parmi les 80 mastectomies du groupe BM, 33,8% (N=27) étaient considérées comme «abusives» et auraient pu bénéficier d'un traitement conservateur.

Le groupe mastectomie «justifiée» MJ contenait 53 (66,2%) patientes classées ypT2 ou plus et ypTis. Les 4 ypTis ont été considérées comme appartenant au groupe des mastectomies justifiées car l'étendue du CCIS n'a pas pu être évaluée sur la pièce de mastectomie mais pouvait justifier une mastectomie.

Les indications de mastectomie dans le groupe BM figurent dans le *Tableau 8*.

Tableau 8. Indications de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante dans les groupes MJ et MA.

Indication de mastectomie décidée après CNA % en ligne	Groupe MJ Mastectomies justifiées (n= 53)	Groupe MA Mastectomies abusives (n= 27)	p
Taille de la tumeur	30 (75%)	10 (25%)	0,10
Taille de la tumeur trop volumineuse par rapport à la taille du sein	18 (78,3%)	5 (21,7%)	0,15
Multifocalité	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,22
Microcalcifications étendues	10 (47,6%)	11 (52,4%)	0,03
Inflammation	9 (69,2%)	4 (30,8%)	1,00
Raison psychiatrique	0	1	
Plusieurs raisons par patiente	17 (65,4%)	9 (34,6%)	0,91

On constate que lorsque la décision de mastectomie était prise sur une taille clinique

résiduelle trop importante, on ne retrouvait dans 25% des cas sur la pièce opératoire qu'un ypT1 ou ypT0.

L'indication de mastectomie : «présence de microcalcifications étendues» était associée à la réalisation de mastectomies abusives dans 52,4% des cas (p=0,03).

Chez une même patiente, l'existence de plusieurs indications de mastectomie n'était pas prédictive de mastectomie abusive (p=0,91).

Les facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe BM figurent dans le *Tableau 9*.

Aucune localisation de la tumeur dans le sein ne montrait d'association avec le fait d'avoir une mastectomie abusive.

Dans le groupe MJ, une seule patiente avait une tumeur à la fois multifocale et multicentrique. Dans le groupe MA, 1 des 3 patientes dont la tumeur était multifocale était multicentrique.

Ainsi, en analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs d'une mastectomie abusive dans le groupe BM étaient :

- **Le statut RH- (OR 3 ic95% [0,99-9,05])**
- **Le stade cT2 (OR 4,2 [1,37-12,89])**

Dans ce modèle, 7,5% des patientes ont été exclues.

Lors de la RCP réalisée en aveugle, a posteriori, les mastectomies abusives ont été reconsidérées. Les conclusions de cette RCP concernant le groupe BM figurent en Annexe 5.

Tableau 9. Description clinique, radiologique et histologique dans les groupes mastectomies

«justifiées» MJ versus mastectomies «abusives» MA, analyse univariée.

% en ligne	Groupe MJ Mastectomies justifiées (n=53)	Groupe MA Mastectomies abusives (n=27)	p
Age médian (min-max) (années)	47,6 (25,8-66,8)	46,5 (35,0-74,7)	1,00
BMI médiane (min-max) (Kg·m ⁻²)	22,7 (18,3-30,8)	22,8 (16,6-33,5)	0,83
Patiente ménopausée	23 (71,9%)	9 (28,1%)	0,38
Bonnet de sein A ou B C ou plus	20 (66,7%) 20 (62,5%)	10 (33,3%) 12 (37,5%)	0,73
Droit Gauche	27 (73,0%) 26 (60,5%)	10 (27,0%) 17 (39,5%)	0,24
Multifocalité	1 (25%)	3 (75%)	0,11
Taille initiale médiane (min-max) (mm)	60 (20-100)	50 (20-130)	0,23
cTNM cT2 cT3+ cT4 cTX	10 (45,4%) 43 (76,8%) 0	12 (54,5%) 13 (23,2%) 2	0,008
cN cN0 cN+	27 (75%) 26 (59,1%)	9 (25%) 18 (40,9%)	0,13
Inflammation	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,26
<i>Mammographie avant CNA</i> Taille médiane Microcalcifications Multifocalité	40(8-70) 25 (62,5%) 3 (37,5%)	28 (6-60) 15 (37,5%) 5 (62,5%)	0,10 0,51 0,11
<i>Echographie avant CNA</i> Taille Médiane (mm) Multifocalité	28 (8-100) 8 (57,1%)	25,5 (6-60) 6 (42,8%)	0,33 0,54
Gade SBR I+II III X	31 (64,6%) 18 (72%) 4 (57,1%)	17 (35,4%) 7 (28,0%) 3 (42,9%)	0,52
CCIS +	10 (52,6%)	9 (47,4%)	0,13
<i>Sous-types moléculaires</i> RH+ RH- HER2+ HER2-	39 (76,5%) 13 (52%) 12 (60%) 35 (70%)	12 (23,5%) 12 (48%) 8 (40%) 15 (30%)	0,03 0,42
<i>Protocole de CNA</i> 3 FEC-3 TXT 6 FEC+autre Trastuzumab	46 (65,7%) 7 (70%) 11 (61,1%)	24 (34,3%) 3 (30%) 7 (38,9%)	1,00 0,60
<i>Clinique post-CNA</i> Taille médiane (min-max) (mm) Diminution de taille (en %)	45 (0-130) -29	25 (0-80) -37	0,03 0,09
<i>Réponse CNA</i> PD+SD PR+CR	26 (76,5%) 24 (61,5%)	8 (23,5%) 15 (38,5%)	0,17
Inflammation post-CNA	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,53

2.3.4.3 Facteurs prédictifs de tumorectomie reprise TR

Parmi les 132 tumorectomies du groupe BT, 17 (12,9%) ont été reprises pour une positivité des marges de résection (R1 infiltrant ou in-situ) et appartenaient au groupe TR «Tumorectomie Reprise» alors que les 115 autres appartenaient au groupe TJ «Tumorectomie Justifiée».

Une reprise chirurgicale conservatrice a été possible pour 10 patientes (58,8%). Sept (41,2%) ont eu une mastectomie. On peut considérer ces traitements comme des «échecs de tumorectomie».

En raison du faible effectif, les facteurs prédictifs d'échec de tumorectomie ne pouvaient être statistiquement analysés. Ces 7 cas sont décrits dans l'Annexe 6.

2.3.4 EVOLUTION

2.3.5.1 Recul

Le recul médian dans notre série était de 46,9 mois [95% IC : 43,5 – 49,3] : 34,8 mois [95% IC : 31,6-42,6] dans le groupe A, 50,1 mois [95% IC : 46,9-54,9] dans le groupe BT et 43,5 mois [95% IC : 36,4-48,7] dans le groupe BM.

2.3.5.2 Rechute locorégionale (RLR)

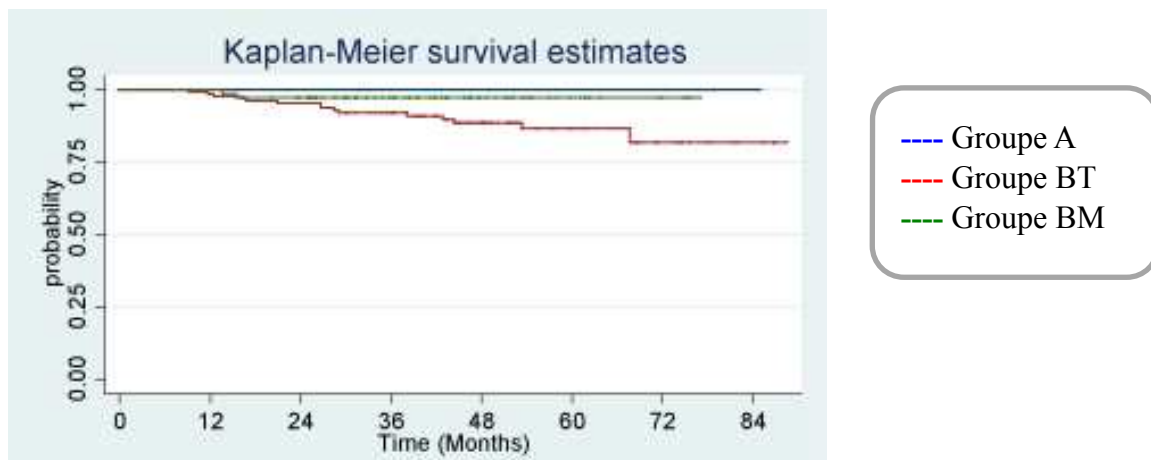


Figure 2. Survie après RLR dans les groupes A, BT et BM.

Dans le groupe A, il n'existait aucune RLR.

Dans le groupe BT, il existait 15 (11,4%) RLR. La survie sans RLR était de 92% à 3 ans.

Dans le groupe BM, il existait 4 (4,7%) RLR. La survie sans RLR était de 97,4% à 3 ans.

La différence entre ces 2 groupes était à la limite de la significativité en faveur du groupe mastectomie BM ($p=0,0492$).

On constatait 2 rechutes locorégionales dans le groupe MJ, aucune dans le groupe MA.

A noter qu'en cas de récurrence locorégionale, un nouveau staging clinique était réalisé. En cas de maladie métastatique associée à la récurrence locorégionale, un traitement médical était conseillé. La mastectomie n'était pas réalisée. Elle n'était indiquée

qu'en cas de récurrence locorégionale isolée.

2.3.5.3 Rechute métastatique (RM)

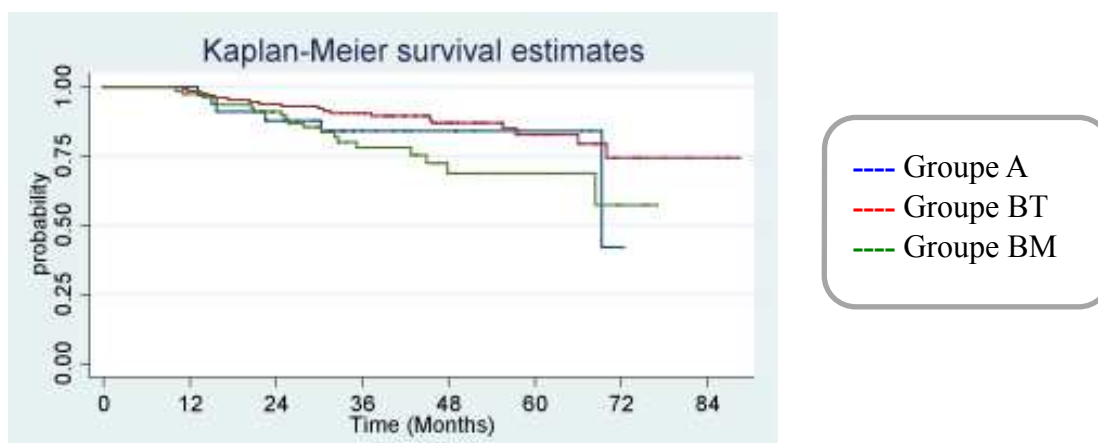


Figure 3. Survie après rechute métastatique dans les groupes A, BT et BM.

Dans le groupe A, il y avait 6 (17,6%) RM. Aucune ne suivait une récurrence locorégionale. Le taux de survie sans métastase était de 84 % à 3 ans.

Dans le groupe BT, il y avait 19 (14,4%) RM dont 10 suivaient une récurrence locorégionale. Le taux de survie sans métastase était de 90,4% à 3 ans.

Dans le groupe BM, il y avait 22 (25,9%) RM. Aucune ne suivait une récurrence locorégionale. Le taux de survie sans métastase était de 78,1% à 3 ans.

On constatait une différence significative ($p=0,0171$) en faveur du groupe tumorectomie BT.

Il existait 12 (22,6%) rechutes métastatiques dans le groupe MJ contre 7 (25,9%) dans le groupe MA ($p=0,52$).

2.3.5.4 Survie globale

Sur les 34 patientes du groupe A, 5 sont décédées. Quatre de ces décès étaient liés au cancer et un est survenu durant la séquence thérapeutique.

La survie globale à 3 ans dans le groupe A était de 84,3 % contre 93,5 % dans le groupe BT et 88,5% dans le groupe BM ($p=0,008$).

Les taux de survie globale étaient comparables dans les groupes MA et MJ ($p=0,7491$).

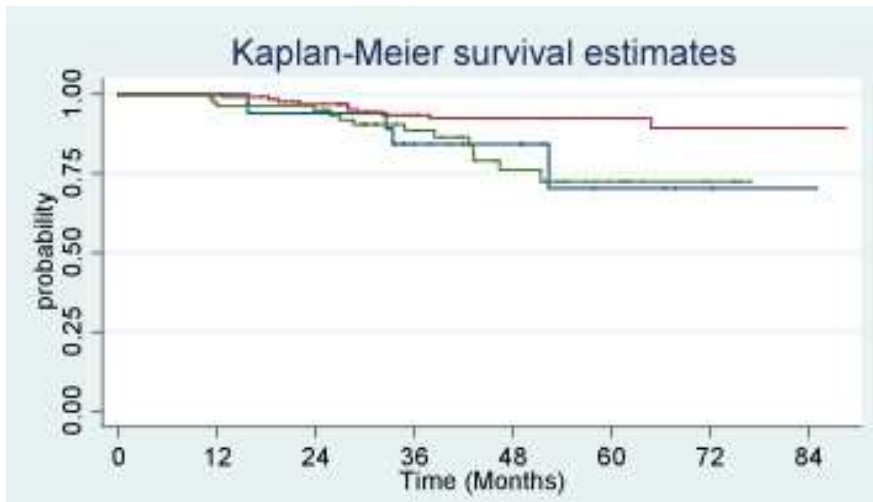


Figure 4. Survie globale dans les groupes A, BT et BM.

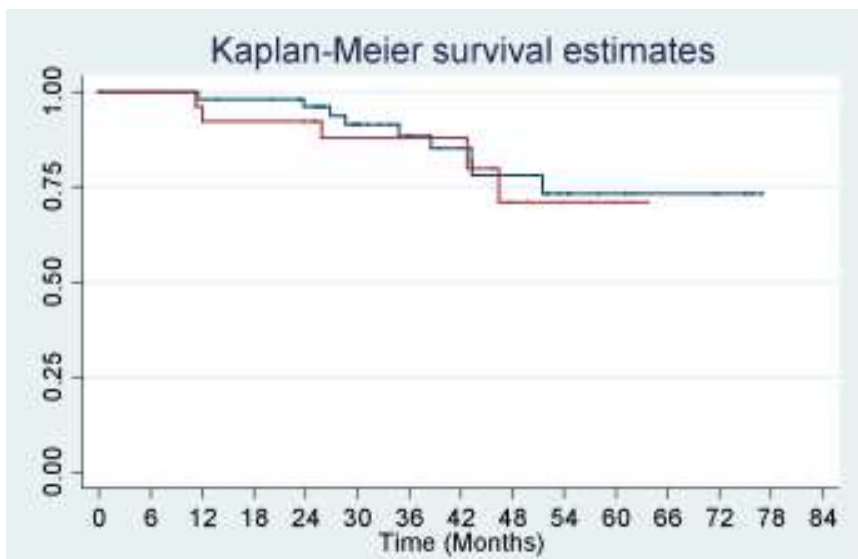


Figure 5. Survie globale dans les groupes MA et MJ.

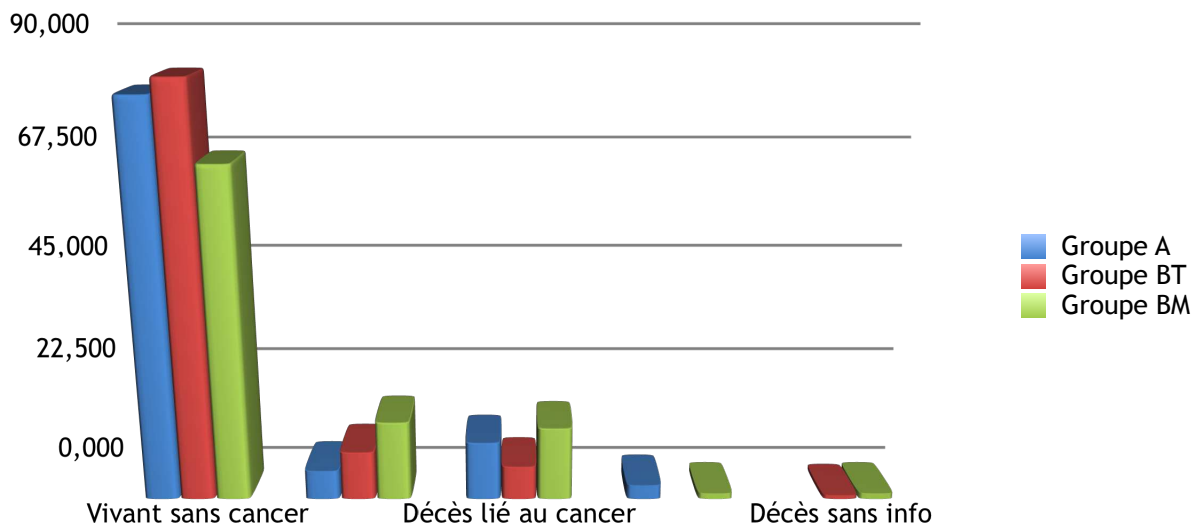


Figure 6. Diagramme de l'état aux dernières nouvelles dans les groupes A, BT et BM.

2.4 Discussion

2.4.1 DESCRIPTION DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

Notre étude de 247 patientes traitées entre 2006 et 2012 par chimiothérapie néoadjuvante au CLCC l'Institut Bergonié à Bordeaux est une étude rétrospective dont le but était d'analyser les facteurs prédictifs de traitement chirurgical radical du sein après chimiothérapie néoadjuvante. Ces traitements radicaux étaient-ils justifiés histologiquement ? Quels étaient les facteurs prédictifs de mastectomie abusive ?

A la lumière de l'étude réalisée par Mauriac en 1991 (8,36) comparant CNA et CA dans les cancers du sein localement avancés, il est maintenant admis que la chimiothérapie néoadjuvante est équivalente à la chimiothérapie adjuvante en ce qui concerne la survie à long terme et permet un traitement conservateur chez des patientes initialement éligibles à un traitement chirurgical radical. Elle réduit également l'incidence de l'envahissement ganglionnaire (44). La radiothérapie sur le sein restant est connue pour diminuer l'incidence des RLR et des décès par cancer (9,45–48).

Les caractéristiques histologiques des tumeurs de notre population étaient cohérentes avec les indications connues de chimiothérapie puisqu'il s'agissait de carcinomes canaux infiltrants de haut grade (88% de grade 2 et 3). Avec 33% de récepteurs hormonaux négatifs, 15% de surexpression de HER2 et 25% de «triples négatifs», le profil biologique présentait des facteurs de mauvais pronostic qui sont également des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Une critique importante que l'on peut formuler à propos de notre cohorte concerne la différence entre les périodes d'analyse des groupes mastectomie et tumorectomie. Afin d'avoir deux groupes de taille équivalente en nombre sur une année complète, nous avons inclus les tumorectomies de 2006 à 2010 et les mastectomies de 2006 à 2012. Notre série n'est donc pas consécutive mais ne s'agissant pas d'une étude cas témoin, et sur un plan statistique, les p sont valides. Cela ne gêne pas non plus l'étude de l'évolution de la population puisque la date de début de recueil des informations est la même dans les 2 groupes.

Il existait parfois dans notre série une discordance entre les données de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire et celles de la biopsie. Cette remarque soulève le problème de l'importance cruciale de la qualité de la biopsie qui détermine l'indication et le type de chimiothérapie néoadjuvante. On peut aussi penser que la chimiothérapie sélectionne la composante cellulaire la moins chimiosensible et, par conséquent, chez certaines patientes présentant un CCI sur la biopsie, un CLI a été retrouvé sur la pièce opératoire.

La consultation préopératoire par le chirurgien qui opérerait la patiente et la présentation du dossier en RCP pré-thérapeutique étaient indispensables à la bonne qualité de la prise en charge. Le mode de fonctionnement du comité sein du CLCC l'Institut Bergonié est un gage de qualité. Le choix de la patiente est recueilli ce qui permet une meilleure acceptation du traitement (49).

2.4.2 FACTEURS PREDICTIFS DE MASTECTOMIE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

L'objectif de notre étude était d'analyser nos pratiques et de décrire les critères cliniques, radiologiques et histologiques intervenant dans le choix du traitement chirurgical proposé aux patientes.

Dans la littérature, l'étude la plus comparable à la nôtre est l'étude menée par Rouzier en 2004 (50). Entre 1987 et 2001, il a inclus 594 patientes présentant des cancers T2-T3 et éligibles à un traitement conservateur (taille initiale moyenne 49mm). Les patientes étaient traitées par 3 à 4 cycles de CNA (anthracyclines), chirurgie et radiothérapie. Plusieurs facteurs prédictifs de traitement conservateur ont été testés et la survie de ces patientes a été analysée dans le but de connaître l'impact du traitement conservateur sur le devenir. Dans son essai, après CNA, 48% des patientes étaient éligibles à un traitement conservateur (66,5% dans notre série). En analyse univariée, alors que le taux survie sans récurrence était comparable dans les groupes tumorectomie et mastectomie, le traitement conservateur était associé à une meilleure survie globale. Les facteurs prédictifs de traitement chirurgical radical retrouvés en analyse multivariée étaient: la taille tumorale initiale supérieure à 5cm, un bas grade histologique et une multicentricité ; résultats que nous partageons.

Nos populations d'étude étaient similaires avec 69% de T2 et 31 % de T3 pour Rouzier versus 50,2% et 25,1%. Rouzier avait exclu les T4 et les cancers du sein inflammatoires de son étude (21,9% de T4 dans notre série). Dans cet essai, les modalités de la CNA étaient différentes des nôtres (3 à 4 cycles d'anthracyclines vs 3 FEC-3 TXT dans 86,6% des cas dans notre série).

L'homogénéité des protocoles de CNA et de biothérapie sur notre période d'étude est l'un des points fort de notre analyse.

Deux essais randomisés de phase III (51,52) ont montré une augmentation de la réponse clinique et histologique avec l'adjonction du Docetaxel (TXT) aux anthracyclines en néoadjuvant. Dans l'essai de Smith, le taux de traitement conservateur chez les patientes traitées par Docetaxel est passé de 48 à 67%. Dans l'essai NSABP, 60% des patientes ont pu bénéficier d'un traitement conservateur avec une taille tumorale initiale de 44mm.

A la lumière de ces résultats, Chen a tenté de développer un index pronostic pour guider la décision chirurgicale après CNA. Le M.D. Anderson Prognostic Index (MDAPI) a divisé les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur après CNA en 3 groupes à risque de récurrence différent selon la présence ou non de 4 facteurs prédictifs de récurrence (le statut ganglionnaire cN2 ou cN3 initial, la taille tumorale finale supérieure à 2cm, la présence de multiples foyers de pathologie résiduelle et la présence d'emboles lymphatiques). Malheureusement, 3 de ces facteurs ne pouvaient être déterminés qu'après analyse histologique de la pièce opératoire. Le MDAPI n'était donc pas adapté à la prise de décision chirurgicale (37).

Rouzier a développé un nomogramme (disponible sur le web) pour prédire la taille tumorale résiduelle et la probabilité d'un traitement conservateur après CNA dans le cancer du sein. Son étude multicentrique portait sur 1147 patientes. La probabilité que la taille tumorale résiduelle soit < à 3cm a été évaluée (53).

Malgré l'adjonction de thérapies ciblées, les progrès de l'oncologie et de la radiothérapie, le taux de traitement conservateur augmente peu et il s'élève dans notre série à 66,5% tous groupes confondus et 72,9% si on considère la décision chirurgicale prise après CNA contre 63 % dans la série de Mauriac en 1991.

Les taux rapportés par la littérature s'échelonnent de 35 à 90% (10). En réalité, ces taux sont corrélés au volume tumoral initial.

On considère classiquement qu'une tumeur de moins de 35 mm dans un sein de taille «standard» (à l'exclusion des très petites poitrines : bonnets A) est accessible à un traitement conservateur. Pour Mauriac en 1991, après CNA, si la tumeur était supérieure à 2cm, le traitement de choix était la mastectomie (36). La taille de 2 cm ne semble plus d'actualité.

Dans notre série, un stade cT3 ou cT4 était significativement associé à la réalisation d'une mastectomie.

Ce résultat concorde avec l'étude de Rouzier qui trouvait que la taille tumorale supérieure à 5 cm était un facteur prédictif de traitement chirurgical radical en analyse multivariée (50).

Dans l'essai de Shin qui a comparé le taux de RLR chez les patientes ayant reçu une CNA puis traitées par mastectomie ou tumorectomie dans les T3, le taux de traitement conservateur pour les stades 3 après CNA était de 43,4% (54).

Fisher considérait que l'importante taille tumorale elle-même ne constituait pas un critère d'exclusion pour un traitement conservateur sauf si celui-ci était à l'origine d'un mauvais résultat esthétique en raison de la petite taille du sein (7).

Les deux études prospectives de Fisher et Van Dongen ont inclus des cancers du sein jusqu'à 4 cm traités par traitement conservateur sans qu'aucune différence significative en terme de survie globale et sans récurrence ne soit retrouvée en comparaison avec les mastectomies (7,26).

Fitzal a montré que bien que les tumeurs T3/T4 soient considérées comme une contre-indication à un traitement conservateur, certains cas seraient éligibles à un traitement conservateur. Il n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes (traitement conservateur + radiothérapie et mastectomie) en termes de facteurs pronostiques, de survie sans récurrence locale et de survie globale (55).

Dans notre série, des lésions de CCl de grade 1 ou 2 sur la biopsie étaient associées à un traitement radical plus fréquent. Ce résultat, retrouvé par Rouzier en analyse multivariée, s'explique probablement par la faible chimiosensibilité de ces lésions (50). L'index mitotique faible lui même n'est pas retrouvé dans la littérature comme étant prédictif de traitement chirurgical radical alors que c'est le cas dans notre étude. Ce résultat est justifié par la méthode du grading selon Scarff-Bloom-Richardson (SBR) qui consiste à évaluer trois paramètres morphologiques que sont la formation de tubules, le pléomorphisme nucléaire et la fréquence des mitoses. Il est donc étroitement lié au grade SBR de la tumeur.

La caractérisation des tumeurs surexprimant HER2 a modifié profondément leur prise en charge. Le bénéfice du Trastuzumab administré avec la chimiothérapie adjuvante en concomitant ou séquentiel a été analysé dans plusieurs grands essais randomisés incluant plus de 10000 patientes au total. L'analyse jointe des essais NSABP N-31(56) et NCCTG N9831(57) a montré que l'adjonction du Trastuzumab à un schéma de chimiothérapie par Taxanes réduisait le risque de rechute de près de 50 % ($p < 0,00001$) et le risque de décès de 45% ($p = 0,0007$). Ce bénéfice a été confirmé par l'essai du BCIRG (58) sur plus de 3000 malades. Dans une revue récente, sur l'impact du Trastuzumab en contexte adjuvant, la réduction du risque de rechute était estimée entre 24 et 58% selon les essais et la réduction du risque de décès entre 23 et 35% (54–57).

Dans notre série, la surexpression de HER2 était prédictive de mastectomie. Ces résultats sont partagés par Von Minckwitz et Spanheimer (3,59) qui constataient que le statut HER2+ et le phénotype RH+ HER2+ étaient prédictifs de traitement chirurgical radical. Or selon Rouzier, les différents sous-types moléculaires de cancer du sein répondent différemment à la CNA et les phénotypes basal (RE-) et HER2+ sont plus chimiosensibles que les phénotypes luminal (RE+) et normal-like (60).

Les résultats de l'essai Neo-ALTTO illustrent la complexité de la décision chirurgicale chez les patientes présentant des tumeurs surexprimant HER2. L'objectif de cet essai international était d'analyser les différents facteurs prédictifs de la décision chirurgicale puisque le taux de traitement conservateur restait stable malgré le doublement du taux de réponse complète histologique chez les patientes HER2+ dans le bras double traitement (Trastuzumab + Lapatinib). La décision chirurgicale était basée sur les critères initiaux de la tumeur et non sur le groupe de traitement ou la réponse au traitement (61). C'est ce que dénonce également M. Debled dans son article en voie de publication (62).

En analyse univariée dans notre série, la stabilité ou la progression tumorale sous CNA étaient associées à la réalisation d'une mastectomie. Ce résultat semble logique puisque si la lésion n'est pas opérable initialement, sa stabilité ou sa progression ne permettront pas une chirurgie conservatrice. De même, selon Von Minckwitz, la survie sans récurrence était significativement supérieure chez les patientes ayant répondu complètement ou partiellement à la CNA (3). Dans l'essai de Spanheimer, la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans des patientes ayant une réponse complète histologique était de 100% contre 74% dans le groupe réponse partielle et 48% dans le groupe stabilité ou progression ($p=0,01$). Nous n'avons pas reporté la survie chez ces patientes dans notre étude.

Les taux de cancers du sein inflammatoires reportés dans la littérature tous stades confondus sont de 2% (16,17,38). Dans notre série, on rapportait 17 % de cancers inflammatoires. Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la littérature mais difficilement comparables puisque nous avons sélectionné des patientes présentant des cancers T2 à T4d et ayant reçu une CNA.

La chimiothérapie néoadjuvante est devenue, au cours de ces dernières décennies, le pilier du traitement du cancer du sein inflammatoire et a réussi, non seulement à améliorer la réduction de la taille tumorale et le taux de contrôle local, mais aussi à augmenter les taux de survie.

Plusieurs études ont montré que le traitement chirurgical des cancers du sein inflammatoires n'avait pas d'impact sur la survie globale et sur la survie sans maladie (38,63,64). De Boer a étudié une série de 54 patientes traitées pour un carcinome du sein inflammatoire ayant bien répondu à la chimiothérapie néoadjuvante. Dans cette étude, les 35 patientes traitées par irradiation exclusive n'ont pas eu plus de récurrences locorégionales que les 19 traitées par chirurgie et irradiation (65). Inversement, plusieurs études ont montré un bénéfice du traitement chirurgical des cancers inflammatoires en termes de survie.

Ainsi, selon Singletary, la chirurgie conservatrice du sein n'était pas appropriée aux patientes présentant un cancer inflammatoire. Une approche pluridisciplinaire consistant en une CNA suivie d'une mastectomie et d'une radiothérapie adjuvante semblait offrir les meilleurs taux de survie chez ces patientes. Les patientes répondant bien à la CNA étaient les meilleures candidates au traitement chirurgical.

En cas de mauvaise réponse, une radiothérapie devait être tentée avant la chirurgie (20).

De même, Abrous-Anan a évalué le bénéfice de la chirurgie mammaire chez 232 patientes traitées pour un cancer du sein inflammatoire non métastatique. La probabilité de contrôle local a été augmentée par la chirurgie chez les patientes en situation de réponse complète ou partielle à la chimiothérapie néoadjuvante. L'envahissement ganglionnaire clinique restait, quant à lui, associé à une augmentation du risque de RLR. Dans cette étude, parmi les 114 patientes opérées, 15 ont pu bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur (38).

En effet, il est actuellement bien connu que la réponse clinique ou histopathologique à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique important de la survie.

Touboul a inclus 36 patientes (24%) avec une tumeur T4, incluant les cancers cT4d. Parmi ces patientes, 19 (53%) étaient éligibles à un traitement conservateur. Parmi les 95 patientes de la cohorte, le taux de récurrence locorégionale à 10 ans était de 23% dans le groupe traitement conservateur et radiothérapie, 20% dans le groupe irradiation seule et 6% dans le groupe mastectomie. La récurrence locale a significativement diminué le taux de survie globale (66).

Selon Ditsch, les patientes présentant un cancer cT4d ne tiraient pas de bénéfice de l'intensification de la chimiothérapie néoadjuvante mais de la chirurgie conservatrice du sein. Dans cette série, un traitement conservateur a pu être réalisé dans 21,7% des cas et les patientes traitées par tumorectomie avaient un taux de survie supérieur à celles traitées par mastectomie (survie sans récurrence : OR=0,41 ; p=0,034 ; survie globale : OR=0,09 ; p=0,003) (67).

Dans notre série, le caractère inflammatoire initial du sein ne représentait pas une contre-indication à la réalisation d'un traitement conservateur bien qu'il soit prédictif de mastectomie. C'est pourquoi, chez les patientes présentant un cancer du sein inflammatoire, le traitement conservateur était envisagé dans 81% des cas (n=34) et réalisé dans 31 % des cas (n=13). Nous avons étudié la réponse à la CNA en termes d'inflammation dans ces cancers et celle-ci était satisfaisante avec 66,7% de bonnes réponses à la chimiothérapie (n=24) (disparition totale de l'inflammation). Cependant, nous n'avons pas étudié la survie sans rechute locorégionale ou métastatique ou la survie globale chez ces patientes.

Dans notre série, la présence de microcalcifications sur la mammographie initiale, de même que la présence de CCIS quelque soit le grade sur la biopsie, et la multifocalité sur l'échographie mammaire initiale étaient des facteurs prédictifs de traitement chirurgical radical.

Ce résultat était retrouvé par Rouzier en analyse multivariée (50).

Les facteurs prédictifs de traitement chirurgical radical retrouvés dans notre étude étaient comparables à ceux de la littérature puisque les contre-indications au traitement conservateur persistantes selon Fisher et Fitzal (7,34) étaient les suivantes : le cancer du sein inflammatoire, une lésion progressive sous chimiothérapie, un ratio taille de la tumeur/taille du sein ($> 1/4$) (14), une taille très importante de la tumeur (> 40 mm), une multicentricité risquant de compromettre le résultat esthétique, toute contre-indication à la radiothérapie, une résection R1 sur la première chirurgie et reprise impossible, la volonté de la patiente ou des raisons psychiatriques.

2.4.3 FACTEURS PREDICTIFS DE PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE «INADAPTEE»

Le retentissement d'une mastectomie chez une patiente est souvent majeur. L'une des raisons pour lesquelles le traitement conservateur a été développé est l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

Plusieurs études se sont penchées sur l'analyse du retentissement psychologique, de la qualité de vie, de l'estime de soi chez les patientes ayant subi un traitement chirurgical radical. Les bénéfices attendus par le traitement conservateur en termes de qualité de vie des patientes n'ont pas été clairement démontrés dans certaines études conduites en période postopératoire précoce (68,69).

En revanche, d'autres études ont montré une amélioration de la qualité de vie chez les patientes traitées de manière conservatrice. Le traitement conservateur du sein préserverait l'aspect général du sein avec des avantages conséquents en termes de qualité de vie (84,85). Il a été démontré comme annihilant le sentiment de «défigurement», de «mutilation», «d'insulte à la féminité» qui est craint en cas de mastectomie (72,73). Les patientes ayant été traitées par tumorectomie avaient un meilleur épanouissement sexuel et plus de perspectives futures que les patientes traitées par mastectomie. Ces scores étaient comparables après radiothérapie (74).

Les patientes mastectomisées n'avaient pas seulement une moins bonne image corporelle mais aussi une limitation de leur fonction sociale, de leur activité sexuelle, un sentiment d'insécurité, un évitement du contact avec les autres, une modification de leurs habitudes quotidiennes et par conséquent une qualité de vie moindre (75).

Al-Ghazal a montré que le résultat esthétique après traitement conservateur avait un impact majeur sur le développement psychologique ultérieur des patientes (33). Les facteurs socio-économiques et culturels affectaient différemment ces résultats.

Devant la mauvaise acceptation de la mastectomie, nous avons essayé d'étudier le groupe des mastectomies abusives afin d'en limiter le nombre.

Après lecture des résultats anatomopathologiques définitifs des pièces de mastectomies, nous nous sommes aperçus que nombre d'entre elles étaient «abusives». Nous nous sommes donc intéressés aux patientes traitées par mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante et plus particulièrement aux patientes ayant présenté une réponse histologique partielle ou complète. Les patientes présentant sur la pièce de mastectomie une lésion ypT0 ou ypT1 ont été considérées comme ayant bénéficié d'une mastectomie «abusive» puisqu'elles auraient pu, a posteriori, recevoir un traitement conservateur.

Les facteurs prédictifs de mastectomie abusive recoupaient les facteurs prédictifs de réponse à la CNA (8).

En ce qui concerne la composante intra canalaire extensive, l'étendue du CCIS est difficilement appréciable. C'est pourquoi, nous n'avons pas considéré les tumeurs ypTis comme des mastectomies abusives. En revanche, les tumeurs qui présentaient un contingent de CCIS ont été incluses. Cela doit être souligné et représente l'un des biais majeur de notre étude. La technique anatomopathologique d'analyse de la pièce de mastectomie ne permet pas une analyse exhaustive de l'étendue du CCIS. Nous n'avons pas non plus inclus les ypT2 de moins de 35 mm à la définition des mastectomies « abusives ».

Actuellement, les patientes considérées comme opérables d'emblée sont les patientes cT1. Nous n'avons pas considéré le statut ganglionnaire pour l'établissement des mastectomies dites «abusives». Après CNA, le curage axillaire était systématiquement envisagé.

Le schéma de notre étude peut-être critiqué pour son caractère rétrospectif. C'est pourquoi, nous avons rediscuté de l'ensemble de ces dossiers avec une équipe multidisciplinaire composée d'un chirurgien, d'un oncologue, d'un anatomopathologiste et d'un radiologue spécialisés en sénologie. Pour chaque cas, les critères cliniques, radiologiques et histologiques avant et après CNA ont été revus. Les résultats anatomopathologiques définitifs étaient masqués puis annoncés après discussion. Le but était de reconsidérer le traitement chirurgical radical et de discuter l'éventualité d'un traitement conservateur pour chaque patiente a posteriori. Cette analyse en aveugle a posteriori était l'un des points forts de notre étude.

La décision chirurgicale de traitement radical n'était pas justifiée par l'histologie définitive dans 48,5% des cas et la RCP concluait effectivement à une mastectomie abusive dans 23,5% des cas dans le groupe A. Dans le groupe B, la décision chirurgicale de traitement radical n'était pas justifiée par l'histologie définitive dans 33,8% des cas et la RCP concluait effectivement à une mastectomie abusive dans 18,8% des cas.

Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe A

Dans notre étude, le groupe A regroupait les patientes pour lesquelles une mastectomie était décidée quelque soit la réponse tumorale à la chimiothérapie. Pour ces patientes, lors du deuxième comité sein, un nouveau bilan radiologique n'était pas systématiquement réalisé puisque le traitement conservateur n'était pas envisagé. Ces patientes présentaient pour 58,8 % d'entre elles une multifocalité et/ou une multicentricité clinique et/ou radiologique et 32,4% d'entre elles présentaient des microcalcifications étendues sur la mammographie.

Le diagnostic de cancer multifocal doit être porté en préopératoire et ne peut être affirmé que sur la réalisation d'au moins 2 prélèvements sur les lésions les plus éloignées.

Plusieurs études ont analysé la possibilité d'un traitement conservateur en cas de multifocalité :

- Oh, en 2006, a mené la première étude évaluant la survie des patientes présentant un cancer cliniquement multifocal et/ou multicentrique et traitées par CNA et chirurgie (76). Dès que possible, un traitement conservateur était réalisé. Ses résultats montraient que les patientes présentant cliniquement une multifocalité et/ou une multicentricité et traitées par CNA et chirurgie adaptée ne présentaient pas de risque supplémentaire de RLR par rapport aux patientes avec une lésion unique (5% vs 7%). 59,8% des patientes présentaient des tumeurs multifocales et 40,2% des tumeurs multicentriques. Il concluait également sur le fait que les recommandations standard de radiothérapie devaient être appliquées dans ces cas.

- Gentilini a analysé une série rétrospective de 476 patientes, dont 421 présentaient une tumeur multifocale et 55 une tumeur multicentrique, et traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie avec un suivi moyen de 73 mois. À 5 ans, le risque de récurrence locale était de 5,1 %. Il a montré qu'en l'absence de surexpression de HER2 ou de négativité des récepteurs hormonaux, le traitement conservateur n'était pas associé à un sur risque de rechute locorégionale. En cas de N2 ou plus et si les récepteurs hormonaux étaient positifs, la survie globale n'était pas affectée. Selon lui, il existait donc une place pour le traitement conservateur dans ces cancers à condition que les résultats esthétiques le permettent et qu'une reprise chirurgicale soit proposée en cas de marges atteintes (25). Le taux de RLR dans notre série était supérieur (11,4% à 3 ans). Ces résultats doivent être analysés avec prudence puisque, dans l'étude de Gentilini, seules 58,2% des patientes recevaient une chimiothérapie. Nos populations d'études étaient donc différentes.

Proposer un traitement conservateur en cas de lésion multifocale, c'est faire l'hypothèse que l'exérèse monobloc du quadrant comportant l'ensemble des localisations multifocales avec des marges saines et un résultat esthétique satisfaisant, pourrait être équivalente en termes de contrôle local au traitement d'une lésion unifocale. Sur le plan de la technique chirurgicale, l'oncoplastie, qui repose sur le principe d'exérèse glandulaire importante avec un bon résultat esthétique, apporte une série d'outils permettant d'atteindre cet objectif. L'étape préthérapeutique avec l'évaluation précise des lésions et de la cohérence entre le volume à réséquer et le volume mammaire est fondamentale.

A la lumière de nos résultats concernant le taux de mastectomies «abusives» dans le groupe A et aux regards des résultats de ces différents auteurs, la prise en charge conservatrice d'un cancer du sein multifocal nous semble être une alternative au traitement radical dans des conditions strictes de réalisation et après information des patientes.

L'un des biais de notre étude réside dans le fait que les patientes présentant une «Multifocalité clinique initiale» ne se voyaient pas obligatoirement proposer une mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. Ainsi pour 5 des 15 cancers multifocaux de notre série (33,3%), un traitement conservateur a été envisagé et pour un (6,7%) d'entre eux, il a finalement été réalisé. Cela témoigne d'une évolution de nos pratiques au cours du temps de l'étude.

L'analyse du groupe A, nous a permis de constater que la présence de CCIS sur la biopsie et la négativité des récepteurs hormonaux étaient prédictives de mastectomie abusive. Cependant, le faible effectif de patientes dans ce groupe ne nous a pas permis de réaliser d'analyse multivariée.

Le carcinome in situ est le souvent diagnostiqué sous la forme de lésions non palpables. Il comporte aussi une difficulté d'évaluation de son étendue. La mastectomie était initialement le traitement standard du CCIS. Elle a progressivement laissé place à des traitements plus conservateurs associant une chirurgie conservatrice à une radiothérapie.

Selon Rackovitch, malgré son excellent pronostic, il apparaissait que près d'un tiers des patientes porteuses d'un CCIS bénéficiaient d'une mastectomie, dont l'indication portait essentiellement sur le caractère extensif de cette lésion, la taille tumorale initiale, le haut grade nucléaire et les habitudes du chirurgien (77).

La méta analyse récente de Viani et al. (78) incluant 4 essais randomisés NSABP B-17 (79), EORTC 10853 (80), Houghton 2003 (81), Emdin 2006 (82) a montré un bénéfice significatif de la radiothérapie du sein après chirurgie conservatrice dans le traitement des CCIS, en termes de contrôle local, sans effet sur la survie globale.

Selon les Recommandations Professionnelles publiées par l'INCa en 2009, le traitement de première intention du CCIS quand il est réalisable est un traitement conservateur reposant sur la chirurgie conservatrice du sein associée à une radiothérapie. La chirurgie conservatrice est dite «réalisable» (dans environ 70 % des cas), si elle permet l'obtention de berges saines, garantit un résultat esthétique et que la patiente l'accepte après information sur les risques de récurrences variables en fonction de la prise en charge. À l'inverse, elle est dite «non réalisable» soit d'emblée soit secondairement dans environ 30 % des cas.

Dans notre série, la problématique était un peu différente puisqu'il s'agissait de patientes présentant un CCIS associé à un CCI.

L'IRM peut être une aide dans la détermination du caractère multifocal ou multicentrique de la lésion mammaire et l'extension du CCIS. Dans notre étude, seules 39 patientes ont bénéficié d'une IRM initiale dont seulement 6 patientes dans le groupe A. Quatre de ces 6 patientes présentaient une lésion multifocale. Il serait intéressant d'améliorer nos pratiques en réalisant, quasi systématiquement, une IRM initiale et une IRM en fin de CNA pour évaluer le caractère multifocal et l'extension des microcalcifications afin de guider notre geste chirurgical et de proposer, le plus souvent possible, un traitement conservateur aux patientes.

D'ailleurs, Neira a mené une étude rétrospective évaluant la concordance entre les résultats de l'IRM mammaire et les résultats histologiques définitifs en ce qui concerne la taille et l'extension du CCIS. Il a comparé cette technique aux techniques conventionnelles (mammographie et échographie) et a évalué l'impact des résultats IRM sur la prise en charge chirurgicale. La concordance IRM (0.78; 95%IC, 0.62-0.87) était supérieure à la mammographie (0.43; 95% IC 0.19-0.62) ou à l'échographie (0.27; 95%IC, 0.09-0.43). L'IRM détectait plus de multifocalité et multicentricité. Il recommandait la réalisation systématique d'une IRM mammaire pré-chirurgicale chez les patientes présentant un CCIS (83).

De même, l'étude rétrospective de Kuhl a comparé les performances diagnostiques de l'IRM et de la mammographie pour le diagnostic du CCIS chez 167 patientes. La référence utilisée pour l'évaluation des performances de l'IRM était l'histologie. La sensibilité de l'IRM pour le diagnostic du CCIS s'est avérée significativement plus élevée que celle de la mammographie (92 % versus 56 % ; $p < 0,0001$) (84)

Lors de la relecture de l'ensemble des dossiers de mastectomies «abusives», les membres de la RCP ont effectivement conclu à une mastectomie «abusive» pour 8 dossiers. Pour les 8 autres dossiers, une taille de sein très insuffisante, des microcalcifications très étendues dans le sein ou une multifocalité radiologique > 2 lésions ne permettaient pas un traitement conservateur. Nous pouvons donc considérer qu'il reste 23,5% des patientes traitées par mastectomie «abusive» alors qu'un traitement conservateur aurait pu être envisagé.

Le groupe A de notre étude (mastectomie décidée lors du comité 1 quelque soit la réponse à la CNA) devrait, selon nous, disparaître. Hormis pour les patientes présentant une contre-indication à la radiothérapie, une mutation génétique prédisposant au cancer du sein ou une volonté de mastectomie, toutes les patientes devraient pouvoir bénéficier d'un traitement conservateur selon leur réponse à la CNA et donc être considérées comme le groupe B de notre étude.

Facteurs prédictifs de mastectomie abusive dans le groupe BM

Les facteurs prédictifs de mastectomie abusive retrouvés dans le groupe BM de notre étude étaient le statut RH- et le stade cT2. Le statut des récepteurs

hormonaux est souvent corrélé au grade histologique. Les tumeurs de grade histologique élevé sont plus souvent RH- et plus chimiosensibles (85).

Par ailleurs, la taille tumorale initiale inférieure à 5 cm doit nous faire reconsidérer la place du traitement chirurgical conservateur dans le traitement des cancers du sein.

L'étude rétrospective de El-Didi a été conduite dans le but d'évaluer la réponse à la CNA et l'efficacité de l'examen clinique et de la mammographie préopératoire dans la détection de ces changements. Les patientes recevaient une CNA composée de 3 cycles de FEC puis une mastectomie. L'auteur s'est intéressé à la pièce anatomopathologique de mastectomie et dans 70,4% des cas, une réponse partielle ou complète était observée. Cependant, seules 26,7% de ces patientes étaient candidates à un traitement conservateur. Les autres répondeuses présentaient plus de lésions multifocales ou in situ. Selon lui, l'examen clinique et la mammographie n'étaient pas adaptés pour détecter les patientes éligibles à une conservation mammaire. Il envisageait l'hypothèse que la réponse à la CNA était le fruit d'une segmentation tumorale (86).

Cette étude de faible puissance est intéressante dans sa configuration puisque dans notre série, nous nous sommes également intéressés aux patientes présentant une réponse partielle ou complète sur la pièce de mastectomie (ypT0 et ypT1) pour tenter de dépister des facteurs prédictifs de ces mastectomies considérées comme «abusives».

Facteurs prédictifs d'«échec» de tumorectomie

Pour diminuer le nombre d'opérations chirurgicales chez les patientes bénéficiant d'un traitement conservateur pour un cancer du sein infiltrant, les recommandations de 2009 ont visé un maximum de 3 interventions par patiente (15).

Le taux de tumorectomies reprises par mastectomies était faible dans notre étude (5,3%) par rapport à la littérature (8,9% pour Coopey (87), 7% pour l'institut Curie) tout comme le taux de reprises par tumorectomie (12,9% contre 23% pour Coopey (87) ou 24,7% pour Fukutomi (88) et 13,5% pour Rouzier (89)). En augmentant le taux de traitement conservateur, ces chiffres risquent incontestablement d'augmenter mais l'idée d'un traitement conservateur d'épreuve systématique avec mastectomie de rattrapage nous semble plus acceptable que le risque de mastectomie abusive en

raison du caractère mutilant de la mastectomie.

2.4.4 EVOLUTION

L'un des gages de qualité de notre étude repose sur l'étude de l'évolution des patientes incluses.

Dans notre série, le recul moyen était court (46,9 mois soit 3,9 ans) mais semblait satisfaisant pour l'étude de cancers du sein localement avancés et suffisant pour l'apparition des RLR. En raison de ce recul court, nous avons préféré exposer nos résultats à 3 ans en termes de survie sans récurrence.

L'efficacité du traitement conservateur dans le cancer du sein localement avancé après CNA reste controversé et différents taux de RLR ont été reportés dans la littérature. Les taux de RLR après tumorectomie varient entre 5 et 16% et sont de 11,4% dans notre série (8,89–91).

Dans notre étude, les taux de RLR après mastectomie (4,7%) semblent faibles. La survie sans RLR était de 92% à 3 ans dans le groupe tumorectomie et 97,4% dans le groupe mastectomie ($p=0,0492$) contre respectivement 90% et 92% à 5 ans dans la série de Rouzier ($p=0,60$) (50).

Dans le groupe A de notre série, aucune RLR n'a été constatée. En raison du faible effectif de ce groupe, l'analyse de ce résultat doit rester prudente.

Khanna a montré, à 5 ans, un taux de survie sans récurrence de 92% et un taux de survie globale de 76% chez les patientes avec des cancers de type T3 et T4 ayant reçu un traitement conservateur associé à une radiothérapie. De nombreux autres auteurs retrouvent des résultats similaires. Dans cette étude les cancers du sein inflammatoires étaient exclus (92).

Dans son étude rétrospective en 2013, Shin a évalué le taux de RLR chez les patientes qui ont reçu une CNA et a déterminé la sûreté oncologique du traitement

chirurgical conservateur après CNA en comparant le taux de RLR entre les patientes traitées par mastectomie ou par tumorectomie dans les cancers du sein stade 3. Il n'a pas inclus les T4 et les cancers inflammatoires contrairement à notre série.

Le taux de survie sans RLR à 5 ans était de 96,3% dans le groupe mastectomie contre 90,9% dans le groupe tumorectomie sans différence significative ($p=0,669$). Chez les patientes avec cancer du sein stade 3, le traitement chirurgical conservateur est aussi sûr que le traitement radical en termes de RLR si la tumeur régresse sous chimiothérapie jusqu'à une taille inférieure ou égale à 4 cm (54).

Les taux de RLR dans les groupes MA et MJ étaient comparables. Ce résultat semble important si nous souhaitons réaliser un traitement conservateur à ces patientes.

Dans notre série, les taux de survie sans rechute métastatique à 3 ans étaient de 90,4% dans le groupe tumorectomie BT contre 78,1% dans le groupe mastectomie BM contre respectivement 75% et 63% à 5 ans dans la série de Rouzier (50).

La survie globale à 3 ans dans le groupe A était de 84,3%. La survie globale à 3 ans dans le groupe tumorectomie BT était de 93,5 % contre 88,5% dans le groupe mastectomie BM ($p=0,008$). Les essais portant sur la CNA retrouvent des taux de survie globale de l'ordre de 85 à 90% pour les patientes avec une réponse complète histologique tumorale et ganglionnaire versus 83% dans notre série dans le groupe MA (90,91).

2.5 Conclusion

La chimiothérapie néoadjuvante est largement utilisée dans les tumeurs localement avancées du sein. L'objectif de ce traitement est d'augmenter le taux de conservation mammaire sans modifier la survie des patientes. Cependant certains facteurs cliniques, radiologiques et histologiques augmentent le risque de mastectomie, tels que : la présence de microcalcifications sur la mammographie initiale, la multifocalité sur l'échographie initiale, le grade SBR 1 ou 2, les stades cT3 et cT4 et la surexpression d'HER2.

Dans notre série, le taux de traitement chirurgical conservateur s'élevait à 66,5%.

La décision chirurgicale de traitement radical n'était pas justifiée par l'histologie définitive dans 48,5% des cas. Une relecture multidisciplinaire des dossiers de patientes traitées par mastectomie, concluait effectivement à une mastectomie abusive dans 23,5% des cas dans le groupe A. Dans le groupe B, la décision chirurgicale de traitement radical n'était pas justifiée par l'histologie définitive dans 33,8% des cas et la RCP concluait effectivement à une mastectomie abusive dans 18,8% des cas.

Les facteurs prédictifs de mastectomie abusive retrouvés dans notre étude étaient le statut RH- et le stade cT2.

La réalisation de ce travail de thèse a conduit à une réflexion sur nos pratiques et leurs modifications. Le traitement chirurgical conservateur devra être considéré comme un standard thérapeutique et être systématiquement proposé à toutes les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein. Seules les patientes présentant une contre-indication à la radiothérapie, une mutation génétique prédisposant au cancer du sein, une volonté de mastectomie, des microcalcifications ou une tumeur trop étendue pour pouvoir envisager un traitement conservateur avec un résultat esthétique satisfaisant seront éligibles à un traitement radical.

Un traitement conservateur «d'épreuve» sera proposé dans tous les autres cas y compris en cas de multifocalité (2 lésions), de taille clinique importante isolée en fin de chimiothérapie ou de microcalcifications étendues dans le but de diminuer de

façon conséquente le nombre de mastectomies «abusives». La patiente sera évidemment informée du risque de mastectomie «de rattrapage» en cas de positivité des marges de résection ou de résultat esthétique très insatisfaisant.

Afin de minimiser au maximum le risque de récurrence locale, cette démarche ne pourra être effectuée que dans des conditions strictes de réalisation : la prise en charge par une équipe multidisciplinaire entraînée, la réalisation d'un bilan sénologique exhaustif avec l'aide de l'IRM, des biopsies ciblées de tous les foyers suspects, la mise en place d'un clip en début de traitement, l'analyse très protocolaire et très attentive des marges d'exérèse, l'irradiation systématique du sein associée à un surimpression du lit tumoral et l'utilisation de thérapeutiques adjuvantes (hormonothérapie, thérapie ciblée).

La patiente reste, évidemment, au centre de la décision chirurgicale et un traitement conservateur ne pourra être effectué qu'en cas de demande de sa part de préserver son sein.

Bibliographie

1. Frénel J-S, Campone M. Chemotherapy for early breast cancer: practices in 2010. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* dec 2010;39(8 Suppl):F79–84.
2. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol.* 2013;2013:732047.
3. 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.* 16 apr 2012;30(15):1796–1804.
4. 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.* march 1995;180(3):297–306.
5. Fourchette V, Fitoussi A. Chirurgie d'exérèse totale du sein : les mammectomies. *Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.* Alfred Fitoussi, Elsevier Masson. nov 2010.
6. Fitzal F, Gnant M. Breast conservation: evolution of surgical strategies. *Breast J.* oct 2006;12(5 Suppl 2):S165–173.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1233–1241.
8. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* janv 1999;10(1):47–52.
9. 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. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30):96–102.
10. Smith IE, Lipton L. Preoperative/neoadjuvant medical therapy for early breast cancer. *Lancet Oncol.* sept 2001;2(9):561–570.
11. Fitoussi A. « Oncoplastie ». *Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.* Alfred Fitoussi, Elsevier Masson. nov 2010.
12. Couturaud B, Fitoussi A. Anatomie. *Chirurgie du cancer du sein. Traitement conservateur, oncoplastie et reconstruction.* Alfred Fitoussi, Elsevier Masson. nov 2010.
13. Morrow M. Limiting breast surgery to the proper minimum. *Breast Edinb Scotl.* dec 2005;14(6):523–526.
14. Fitzal F, Riedl O, Mittlböck M, Dubsy P, Bartsch R, Steger G, et al. Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2011;127(1):121–128.
15. Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast

cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2009;35, Supplement 1:S1–S22.

16. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. feb 2008;35(1):11–16.
17. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 6 jul 2005;97(13):966–975.
18. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncol Williston Park N*. may 2007;21(6):673–679; discussion 679–680, 686–687.
19. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2006 2005;22:67–73.
20. Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. feb 2008;35(1):72–77.
21. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR. The concept and implications of multicentricity in breast carcinoma. *Pathol Annu*. 1981;16(Pt 2):83–102.
22. Sikand K, Lee AHS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Sections of the nipple and quadrants in mastectomy specimens for carcinoma are of limited value. *J Clin Pathol*. may 2005;58(5):543–545.
23. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7497–7502.
24. Deurloo EE, Klein Zeggelink WFA, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJT, Muller SH, et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur Radiol*. march 2006;16(3):692–701.
25. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Da Lima L, Caliskan M, Garcia-Etienne CA, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. feb 2009;113(3):577–583.
26. 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 jul 2000;92(14):1143–1150.
27. Jaffré I, Champion L, Dejode M, Bordes V, Sagan C, Loussouarn D, et al. Margin width should not still enforce a systematic surgical re-excision in the conservative treatment of early breast infiltrative ductal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. nov 2013;20(12):3831–3838.
28. Molenaar S, Oort F, Sprangers M, Rutgers E, Luiten E, Mulder J, et al. Predictors of patients' choices for breast-conserving therapy or mastectomy: a prospective study. *Br J Cancer*. 1 jun 2004;90(11):2123–2130.
29. Nold RJ, Beamer RL, Helmer SD, McBoyle MF. Factors influencing a woman's choice to undergo breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy. *Am J Surg*. dec 2000;180(6):413–418.
30. Irwig L, Bennetts A. Quality of life after breast conservation or mastectomy: a systematic review. *Aust N Z J Surg*. nov 1997;67(11):750–754.
31. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Patient evaluation of cosmetic outcome after

- conserving surgery for treatment of primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* aug 1999;25(4):344–346.
32. Eichler C, Kolsch M, Sauerwald A, Bach A, Gluz O, Warm M. Lumpectomy versus mastopexy--a post-surgery patient survey. *Anticancer Res.* feb 2013;33(2):731–736.
 33. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* dec 1999;25(6):571–573.
 34. Fitzal F, Gnant M. Breast conservation: evolution of surgical strategies. *Breast J.* oct 2006;12(5 Suppl 2):S165–173.
 35. Fisher CS, Martin-Dunlap T, Ruppel MB, Gao F, Atkins J, Margenthaler JA. Fear of recurrence and perceived survival benefit are primary motivators for choosing mastectomy over breast-conservation therapy regardless of age. *Ann Surg Oncol.* 26 jul 2012;19(10):3246–3250.
 36. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 1991;2(5):347–354.
 37. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 15 feb 2005;103(4):689–695.
 38. Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C, Pierga J-Y, Gautier C, Reyat F, et al. Management of inflammatory breast cancer after neo-adjuvant chemotherapy. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* dec 2011;15(8):654–662.
 39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2 feb 2000;92(3):205–216.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* jan 2009;45(2):228–247.
 41. Fumagalli D, Bedard PL, Nahleh Z, Michiels S, Sotiriou C, Loi S, et al. A common language in neoadjuvant breast cancer clinical trials: proposals for standard definitions and endpoints. *Lancet Oncol.* jun 2012;13(6):e240–e248.
 42. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 aug 2000;406(6797):747–752.
 43. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 sept 2001;98(19):10869–10874.
 44. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2 feb 2005;97(3):188–194.
 45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 12 nov 2011;378(9804):1707–1716.
 46. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the

EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* apr 2012;13(4):412–419.

47. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 nov 2001;19(22):4224–4237.
48. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* oct 2007;94(10):1189–1200.
49. Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J, et al. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 14 may 1997;277(18):1485–1492.
50. 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):918–925.
51. Mueller CB, Lesperance ML. NSABP trials of adjuvant chemotherapy for breast cancer. A further look at the evidence. *Ann Surg.* sept 1991;214(3):206–212.
52. Smith RE, Anderson SJ, Brown A, Scholnik AP, Desai AM, Kardinal CG, et al. Phase II trial of doxorubicin/docetaxel/cyclophosphamide for locally advanced and metastatic breast cancer: results from NSABP trial BP-58. *Clin Breast Cancer.* dec 2002;3(5):333–340.
53. Rouzier R, Pusztai L, Garbay J-R, Delalogue S, Hunt KK, Hortobagyi GN, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer.* 1 oct 2006;107(7):1459–1466.
54. Shin H-C, Han W, Moon H-G, Im S-A, Moon WK, Park I-A, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* aug 2013;20(8):2582–2589.
55. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L, Draxler W, Rudas M, Pluschnig U, et al. Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* may 2007;103(1):45–52.
56. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2012;30(31):3792–3799.
57. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 jul 2006;24(19):3032–3038.
58. Nabholz J-M, Reese DM, Lindsay M-A, Riva A. HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials. *Clin Breast Cancer.* oct 2002;3 Suppl 2:S75–79.
59. 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.* jul 2013;206(1):2–7.
60. 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*

61. Criscitiello C, Azim HA Jr, Agbor-tarh D, de Azambuja E, Piccart M, Baselga J, et al. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. aug 2013;24(8):1980–1985.
62. Debled M, MacGrogan G, Breton-Callu C, Ferron, S, Hurtevent G, Fournier M, et al. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for Her-2 positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. 2014;
63. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. march 2005;23(9):1941–1950.
64. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, McNeese MD, Ames FC, Ross MI, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. sept 1997;4(6):452–461.
65. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. sept 2000;11(9):1147–1153.
66. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, Buffat L, Deniaud E, Belkacémi Y, et al. Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mars 1997;42(3):219–229.
67. Ditsch N, Vodermaier A, Hinke A, Burghardt S, Lenhard M, Löhrs B, et al. Dose-dense intensified sequential versus conventionally-dosed anthracycline and taxane-containing neoadjuvant therapy in patients with inflammatory breast cancer. *Anticancer Res*. aug 2012;32(8):3539–3545.
68. Ohsumi S, Shimosuma K, Shimosumai K, Kuroi K, Ono M, Imai H. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer--current status and unresolved issues. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2007;14(1):66–73.
69. Janz NK, Friese CR, Li Y, Graff JJ, Hamilton AS, Hawley ST. Emotional well-being years post-treatment for breast cancer: prospective, multi-ethnic, and population-based analysis. *J Cancer Surviv Res Pract*. 13 nov 2013;
70. Parker PA, Youssef A, Walker S, Basen-Engquist K, Cohen L, Gritz ER, et al. Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. nov 2007;14(11):3078–3089.
71. Takahashi T, Hondo M, Nishimura K, Kitani A, Yamano T, Yanagita H, et al. Evaluation of quality of life and psychological response in cancer patients treated with radiotherapy. *Radiat Med*. aug 2008;26(7):396–401.
72. Kenny P, King MT, Shiell A, Seymour J, Hall J, Langlands A, et al. Early stage breast cancer: costs and quality of life one year after treatment by mastectomy or conservative surgery and radiation therapy. *Breast Edinb Scotl*. feb 2000;9(1):37–44.
73. Pandey M, Thomas BC, Ramdas K, Ratheesan K. Early effect of surgery on quality of life in women with operable breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. jul 2006;36(7):468–472.
74. Munshi A, Dutta D, Kakkar S, Budrukkar A, Jalali R, Sarin R, et al. Comparison of early quality of life in patients treated with radiotherapy following mastectomy or breast conservation therapy: a prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. nov 2010;97(2):288–293.

75. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J.* jun 2004;10(3):223–231.
76. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA, Yu T-K, Tereffe W, Strom EA, et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2006;24(31):4971–4975.
77. Rakovitch E, Pignol J-P, Chartier C, Hanna W, Kahn H, Wong J, et al. The management of ductal carcinoma in situ of the breast: a screened population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat.* march 2007;101(3):335–347.
78. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2007;2:28.
79. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2012;30(32):3960–3966.
80. EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 jul 2006;24(21):3381–3387.
81. Houghton J. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *The Lancet.* 12 jul 2003;362(9378):95–102.
82. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson L-G, Nordgren H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2006;45(5):536–543.
83. Neira P, Aguirre B, Taub T, Gutiérrez L, Sáez C, Ibarra A, et al. [Breast MRI--histologic correlation for ductal carcinoma in situ]. *Radiología.* aug 2009;51(4):396–402.
84. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 11 aug 2007;370(9586):485–492.
85. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* janv 1999;10(1):47–52.
86. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological assessment of the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and its implications for surgical management. *Surg Today.* 2000;30(3):249–254.
87. Coopey S, Smith BL, Hanson S, Buckley J, Hughes KS, Gadd M, et al. The safety of multiple re-excisions after lumpectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* déc 2011;18(13):3797–3801.
88. Fukutomi T. Clinical practice and outcome of breast-conserving treatment: the effectiveness of preoperative systemic chemotherapy. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2006;13(2):147–151.

89. Rouzier R, Extra JM, Carton M, Falcou MC, Vincent-Salomon A, Fourquet A, et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2001;19(18):3828–3835.
90. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. feb 1998;16(2):441–452.
91. 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*. dec 2001;182(6):601–608.
92. Khanna MM, Mark RJ, Silverstein MJ, Juillard G, Lewinsky B, Giuliano AE. Breast conservation management of breast tumors 4 cm or larger. *Arch Surg Chic Ill 1960*. sept 1992;127(9):1038–1041; discussion 1041–1043.

Annexes

1. CLASSIFICATION TNM

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

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical 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 ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1 mic Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a 1 mm < micro-invasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension

T1b 5 mm < micro-invasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension

T1c 1 cm < micro-invasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 2 cm < tumeur ≤ 5 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 REGIONAUX (N)

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

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

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

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

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

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

N1mi Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

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

N1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

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

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

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

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

N3b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion

sentinelle sans signe clinique

N3c Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 Absence de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

2. CLASSIFICATION RECIST 1.1

Critères RECIST 1.1 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Radiologie)

Choix des lésions

Lésion cible	participe à la somme des plus grands diamètres (SPD), maximum 5 (et maximum 2 par organe), taille >10 mm, contours nets (préciser le niveau de coupe dans le Compte Rendu)
Lésion non cible	mesurable mais non choisie comme cible, évaluable mais non mesurable.
Lésion non évaluable, non mesurable	lymphangite, épanchement, métastase osseuse : à signaler mais n'entrent pas dans les critères de réponse
Ganglion	petit axe >15mm peut être une cible, 10-15 mm = non cible, <10 mm = normal

Evaluation

Réponse complète (RC)	disparition par rapport à la baseline, ganglion <10 mm
Réponse partielle (RP)	Diminution supérieure à 30% de la somme des plus grands diamètres par rapport à la baseline, diminution indiscutable des lésions non cibles
Progression (P)	augmentation supérieure à 20% de la SPD (augmentation de plus de 5 mm minimum) par rapport au Nadir, augmentation indiscutable des lésions cibles.
Stabilité (S)	diminution inférieure à 30% des SPD par rapport à la baseline ou augmentation inférieure à 20% par rapport au Nadir, évolution non indiscutable des lésions non cibles.

3. CLASSIFICATIONS DE CHEVALLIER ET SATALOFF

Classification de Chevallier (1993b)

- **Classe 1** : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- **Classe 2** : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
- **Classe 3** : carcinome invasif avec altération stromale
- **Classe 4** : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales

Classification de Sataloff (1995)

Réponse sur le sein :

- **TA** : effet thérapeutique total ou pratiquement total
- **TB** : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %
- **TC** : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident
- **TD** : pas d'effet thérapeutique

Réponse ganglionnaire :

- **NA** : effet thérapeutique évident, pas de métastase
- **NB** : pas d'effet thérapeutique, pas de métastase
- **NC** : aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase(s)
- **ND** : pas d'effet thérapeutique, métastase(s) viable(s)

4. COMPTE-RENDU DE LA RCP DANS LE GROUPE A

Les mastectomies considérées comme « abusives » par la RCP (n=8, 23,5%) regroupaient :

- un dossier où la décision a été prise sur la taille tumorale initiale et l'inflammation initiale

- un dossier de multifocalité (T=2) accessible à un traitement conservateur (même quadrant, sein volumineux) avec présence de microcalcifications sur la mammographie qui ont été considérées comme pathologiques sans avoir été biopsiées.

- trois cas de multifocalité (T=2) accessibles à un traitement conservateur (même quadrant, sein volumineux).

- trois dossiers avec présence de microcalcifications étendues sur la mammographie mais accessibles à un traitement chirurgical conservateur avec l'aide de techniques d'oncoplastie adaptées dans un sein volumineux. Pour l'un de ces trois dossiers, on constate une disparition complète de la composante in situ biopsiée initialement après CNA et Trastuzumab.

Les mastectomies considérées comme « non abusives » par la RCP (n=8) regroupaient les indications de mastectomie figurant dans les tableaux suivants.

Tableau 10. Description des cas de mastectomies considérées comme « non abusives» par la RCP regroupés par indications de mastectomie dans le groupe A.

N° du dossier	216	17	18	262
Indication de mastectomie	Taille du sein insuffisante	Taille du sein insuffisante	Microcalcifications très étendues	Microcalcifications très étendues
<i>Clinique</i>				
Age (ans)	53	37	49	36
Bonnet sein	A	B	B	B
Taille tumorale initiale	T1=25, T2=15	68	30	x
Multifocalité	oui	non	non	Non
Inflammation	non	non	non	Non
cTN	cT2N1	cT3N1	cT2N0	cTxN1
<i>Mammographie initiale</i>				
Nombre de lésions	1	1	1	1
Taille (mm)	x	30	x	x
Microcalcifications	oui	non	oui	oui
<i>Echographie initiale</i>				
Nombre de lésions	3	2	1	1
Taille (mm)	T1=31, T2=9, T3=35	T1=28, T2=13	21	x
Biopsie	CCI II RH- HER2+	CCI III RH- HER2-	CCI II RH+ HER2+	CCI III RH+ HER2-
CNA	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT
<i>Clinique post-CNA</i>				
Taille (mm)	X	0	0	X
Inflammation	0	0	0	0
<i>Radiologie post-CNA</i>				
Mammo (taille mm)	T1=50	0	0	-
Echo (taille mm)	T1=24, T2=6, T3=7	T1=14, T2=4	0	-
Anatomopathologie définitive sur pièce opératoire	ypT1N2 CCI II 15mm CCIS GI 15%	ypT1mic N0 CCI 0,5 mm	ypT1N0 CCI II CCIS GI 90%	ypT1N1 CCI II CCIS HG 75%
Traitement de Clôture	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, CMI, sus-claviculaire)	HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT
Evolution	Pas de RL RM Décédée du cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer

Tableau 10 (suite). Description des cas de mastectomies considérées comme « non abusives » par la RCP regroupés par indications de mastectomie dans le groupe A.

N° du dossier	25	58	198	246
Indication de mastectomie	Multifocalité > 2	Multifocalité > 2	Multifocalité > 2	Multifocalité > 2
<i>Clinique</i>				
Age (ans)	51	43	48	28
Bonnet sein	B	C	C	B
Taille tumorale	25	45	T1=60, T2=20	T1=40, T2=10, T3=10
Multifocalité	non	non	oui	0
Inflammation	non	non	non	oui
cTN	cT2N0	cT4N2	cT3N0	non cT2N0
<i>Mammographie initiale</i>				
Nombre de lésions	2	3	2	1
Taille (mm)	T1= 20, T2=15	T1= 25, T2=x, T3=x	T1=30, T2=30	x
Microcalcifications	oui 70 mm	oui	oui 60mm	non
<i>Echographie initiale</i>				
Nombre de lésions	2	4	2	3
Taille (mm)	1= 20, T2=15	T1=16, T2=8, T3=37, T4=5	T1=27, T2=19	T1=30, T2=8, T3=11 IRM : 3T
Biopsie	CCI III RH+ HER2-	CCI II RH+ HER2-	CCI III RH- HER2+	CCI III RH- HER2-
CNA	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT
<i>Clinique post-CNA</i>				
Taille (mm)	25	T1=20, T2=x	25mm	0
Inflammation	0	0	0	0
<i>Radiologie post-CNA</i>				
Mammo (taille mm)	T1=24, T2=20	4x	-	-
Echo (taille mm)	T1=13, T2=8	-	-	-
Anatomopathologie définitive sur pièce opératoire	ypT1N1 CCI 18mm	ypT0N1 CCI qq cellules CCIS GI 90%	ypT1N0 CCI 18mm CCIS HG 50%	ypT0N0
Traitement de Clôture	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, CMI, sus-claviculaire)
Evolution	Pas de RL Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer

5. COMPTE-RENDU DE LA RCP DANS LE GROUPE BM

Les mastectomies considérées comme «abusives» par la RCP (n=15, 18,75%) regroupaient:

- un dossier où le bilan radiologique post-CNA n'avait pas été réalisé.
- un dossier pour lequel le chirurgien qui avait posé l'indication de traitement chirurgical conservateur et l'opérateur avaient des avis divergents.
- deux dossiers de multifocalité aujourd'hui accessibles à un traitement conservateur.
- un dossier où les microcalcifications présentes sur la mammographie avaient été considérées comme pathologiques sans avoir été biopsiées.
- quatre dossiers avec présence de microcalcifications étendues sur la mammographie mais accessibles à un traitement chirurgical conservateur avec l'aide de techniques d'oncoplastie adaptées. Dans ces cas, on ne connaissait pas l'étendue du CCIS.
- cinq dossiers où il existait une discordance entre l'évaluation clinique (qui surestimait la tumeur résiduelle) et l'évaluation radiologique (qui faisait état de très peu ou pas de résidu tumoral). La prise de décision chirurgicale a été faite sur la clinique.
- un cas de patiente peu compliant.

Les mastectomies considérées comme «non abusives» par la RCP (n=12) regroupaient les indications de mastectomie figurant dans le tableau suivant.

Tableau 11. Mastectomies considérées comme «non abusives» par la RCP regroupées par indication de mastectomie dans le groupe BM.

N° de Dossier Indication de mastectomie	2 Taille du sein insuffisante	20 Taille du sein insuffisante	23 Taille du sein insuffisante	5 Microcalcifications très étendues	9 Microcalcifications très étendues	233 Microcalcifications très étendues
<i>Clinique</i> Age (ans) Bonnet sein Taille tumorale initiale Multifocalité Inflammation cTN	47 A (prothèses esth.) 40 non non cT2N0	48 A 40 non non cT2N0	49 A 50 non non cT2N0	72 A 70 non non cT3N1	40 B 80 non non cT3N1	46 B 35 non non cT2N1
<i>Mammographie initiale</i> Nombre de lésions Taille (mm) Microcalcifications	- - oui	1 32 oui	1 - non	1 x oui	- - oui	1 30 oui
<i>Echographie initiale</i> Nombre de lésions Taille (mm) IRM initiale	1 32 29	1 23 -	1 30 -	1 x -	1 38 -	1 17
Biopsie	CCI III RH- HER2-	CCI II RH+ HER2-	CCI II RH+, HER2?	CCI III RH- HER2+	CCIS + micro-infiltrant RH- HER2+	CCI II+CCIS RH+ HER2-
CNA	3 FEC-3TXT	3 FEC-3TXT	3 FEC-3TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT
<i>Clinique post-CNA :</i> Taille (mm) Inflammation	0 0	15 0	20 0	0 0	80 0	20 0
<i>Radiologie post-CNA</i> Mammographie (taille mm) Echographie (taille mm)	0 -	X 25	X 26	0 40	0 12	20 20
Anatomopathologie définitive sur pièce opératoire	ypT0N0	ypT1N0 CCI I, 2 foyers 20 et 5 mm	ypT1N0 CCI II, 17 mm	ypT1micN1 CCI II <1mm	ypT1N2 CCI II 12mm	ypT1N0 CCI II 14mm
Traitement de Clôture	RT (sein, CMI, sus-claviculaire)	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) +HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) +HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, sus-claviculaire) + HT

Evolution	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer
-----------	---	---	---	---	---	---

Tableau 11 (suite). Mastectomies considérées comme «non abusives» par la RCP regroupées par indication de mastectomie dans le groupe BM.

N° de Dossier Indication de mastectomie	16 Multifocalité > 2	50 Taille tumorale clinique / Echo limite	220 Taille tumorale clinique / Echo limite	228 Taille tumorale clinique / Echo limite	229 Inflammation	264 Inflammation
Clinique Age (ans) Bonnet sein Taille tumorale initiale Multifocalité Inflammation cTN	36 C T1=25, T2=50 oui non cT2N1	43 C T1=35, T2=30 oui non cT2N0	64 B 70 non oui cT4N1	60 - x non oui cT4N1	74 C 100 non oui cT4N0	74 - 130 non oui cT4N1
Mammographie initiale Nombre de lésions Taille (mm) Microcalcifications	2 - oui	2 T1=25, T2= x oui, 21mm	1 x oui	- - -	1 30 oui	- - -
Echographie initiale Nombre de lésions Taille (mm)	4 T1=28, T2=6, T3=8, T4=7	2 T1=60, T2=26 T1=60, T2=25	1 42	- -	1 x	- -
Biopsie	CCI II RH+ HER2-	T1=CCI II RH+, HER2- T2=bénin	CCI II RH- HER2+	CCI II RH+ HER2-	CCI II RH- HER2+	CCI III RH- HER2-
CNA	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	3 FEC-3 TXT	6 FEC
Clinique post-CNA Taille (mm) Inflammation	15 0	30 0	50 0	50 0	X 0	X oui
Radiologie post-CNA Mammographie (taille mm) Echographie (taille mm)	80 T1=17, T2=10, T3=8, T4=4	45 x	x 35	55 60	- -	- -
Anatomopathologie définitive sur pièce opératoire	ypT1N0 CCI II, 2 foyers T1=11 mm, T2= 8 mm	ypT1N0 CCI II 13mm	ypT1N2 CCI II 7mm	ypT1N0 CCI III 2mm Squelette tumoral++	ypTON0	ypT1N0 CLI 11mm

Traitement de Clôture	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + Trastuzumab	RT (sein, CMI, sus-claviculaire) + HT
Evolution	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR RM Décédée du cancer	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer	Pas de RLR RM Décès intercurrent	Pas de RLR Pas de RM Vivant sans cancer

6. DESCRIPTION DU GROUPE TR

Tableau 12. Caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques avant et après CNA dans le groupe TR : tumorectomies reprises par mastectomies.

Dossiers du groupe TR (N°)	7	19	27	53	65	213	218
<i>Clinique</i>							
Age (ans)	47	63	51	51	71	42	37
Bonnet sein	C	B	C	E	B	B	B
Taille tumorale initiale (mm)	60	45	40	60	30	35	85
Multifocalité	non	non	non	non	non	non	non
Inflammation	oui	non	non	non	non	non	oui
<i>Mammographie initiale</i>							
Nb Lésions	2	1	1	1	1	1	0
Taille (mm)	T1=15, T2=30mm	-	15	-	x	20	-
Microcalcifications	oui	50 mm	non	oui	oui	oui	non
<i>Echographie initiale</i>							
Nb Lésions	-	1	1	1	-	1	1
Taille (mm)	-	38	20	17	-	22	x
Biposie	CCI II RH+ HER2-	Apocrine inf RH- HER2-	CCI II RH+ HER2-	CCI I RH+ HER2-	CCI III RH+ HER2-	CCI II RH+ HER2-	CCI II RH- HER2+
CNA	3FEC-3TX T	3FEC-3T XT	3FEC-3T XT	3FEC-3T XT	4 TXT	3FEC-3TX T	3FEC-3TXT
<i>Clinique post-CNA</i>							
Taille (mm)	0	0	0	30	15	0	0
Inflammation	0	0	0	0	0	0	0
<i>Radiologie post-CNA</i>							
Mammo (taille mm)	T1=0, T2=0	-	0	x	x	33	0
Echo (taille mm)	T1=13, T2=8	18	6	18	15	-	0
Anatomopathologie Tumorectomie	T1=CCI I, 21mm, R1 inf, ypT2N0 T2=CCI I, 14mm, R1 inf, ypT1N0	CAI II, 15mm, CCIS + ypT1N0, R1 inf	CCI II, 38mm ypT2N0 R1inf	CCI 1, 33mm ypT2N1 R1is	CCI II, 12mm ypT1N0 R1inf	CCI II, 9mm ypT1N0 R1Inf	CCI II, 4mm ypT1N1 R1is
Type de Reprise 1 Anatomopathologie	Mastec 1 CCI I, 17mm, ypT1	Mastec 1 CAI, ypT1	Mastec ypT0	Mastec ypT1 plurifocale	Tumorec CCI III 4mm R1inf	Zonec CCIS 3,5mm R1is	Mastec CCI III, ypT1 14 foyers
Type de Reprise 2 Anatomopathologie	-	-	-	-	Mastec CCI III, 9mm	Mastec ypT0	-
Traitement de Clôture	RT (sein, CMI, sus- clav) + HT	RT (sein, CMI, sus-clav)	RT (sein, CMI, sus- clav) + HT	RT (sein, CMI, sus- clav) + HT	HT	RT (sein, CMI, sus- clav) + HT	RT (sein, CMI, sus- clav) + Trastuzuma b

Evolution	Pas de RLR pas de RM vivant sans Cancer	Pas de RLR pas de RM vivant sans Cancer	Pas de RLR pas de RM vivant sans Cancer	Pas de RLR pas de RM vivant sans Cancer	RM vivant avec Cancer	Pas de RLR pas de RM vivant sans Cancer	Pas de RLR pas de RM RCL vivant avec Cancer
-----------	--	--	--	--	--------------------------------	--	---

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »