

Cancer du sein inflammatoire non métastatique : à propos d'une série rétrospective de 140 patientes traitées à l'Institut Bergonié entre 1989 et 2010

Adèle Dessaint

▶ **To cite this version:**

Adèle Dessaint. Cancer du sein inflammatoire non métastatique : à propos d'une série rétrospective de 140 patientes traitées à l'Institut Bergonié entre 1989 et 2010. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01212384

HAL Id: dumas-01212384

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212384

Submitted on 6 Oct 2015

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.

Université de Bordeaux

UFR des SCIENCES MEDICALES

Année 2015 Thèse n° 3036

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

DESSAINT Adèle
Née le 18 Juillet 1987, à Saint Quentin
Le 5 juin 2015

Cancer du sein inflammatoire non métastatique : A propos d'une série rétrospective de 140 patientes traitées à l'Institut Bergonié entre 1989 et 2010.

Directrice de thèse : Madame le Docteur Christine Tunon de Lara

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY Président du jury
Monsieur le Professeur Emmanuel BUISSIERES
Monsieur le Professeur Guy KANTOR
Monsieur le Docteur Marc DEBLED
Monsieur le Docteur Gaëtan MACGROGAN

Remerciements

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vous avez suivi de semestres en semestres ma formation en gynécologie obstétrique. Vous avez été à l'écoute, et vos conseils sur mon avenir m'ont beaucoup apporté. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel BUISSIERES,

J'ai eu l'honneur d'être votre interne. J'ai pu apprécier vos connaissances, vos compétences chirurgicales et vos conseils. Votre écoute et vos qualités humaines restent pour moi un exemple. Veuillez croire en mes sentiments respectueux et en ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Guy KANTOR,

Vous m'avez accueilli en radiothérapie, vous avez partagé votre savoir-faire et votre expérience. Vos qualités humaines et votre personnalité sont pour moi exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements et de mon respect.

Monsieur le Docteur Marc DEBLED,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. J'ai pu apprécier vos connaissances et votre expérience en sénologie durant mon internat. J'ai également pu profiter de votre expérience de la dimension psychique dans cette spécialité. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury, soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Gaëtan MACGROGAN,

Vos conseils et vos connaissances en anatomo-pathologie ont été pour moi exemplaires. Je vous remercie pour votre enseignement. Veuillez trouver en ce travail l'expression de mes remerciements et de mon respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA,

Vous m'avez fait découvrir la sénologie, vous m'avez tout appris, je vous admire et j'aime travailler avec vous. J'ai pu dans ce travail bénéficier de votre rigueur, de vos connaissances et de votre éternel soutien. Merci pour votre éternelle bienveillance. Merci pour tout.

Au service de bio-statistiques de l'Institut Bergonié,

A Véronique BROUSTE,

Merci beaucoup pour votre patience, aux nombreuses heures passées à discuter du sujet, j'ai aimé travailler avec vous. Vous êtes riche en connaissances et en qualités humaines.

Aux médecins qui ont accompagné mon internat et contribué à ma formation,

Au Docteur COATLEVEN,

Merci de m'avoir encadrée au début de mon internat. Tes connaissances en obstétrique m'ont beaucoup apporté.

Au Professeur HOCKE,

Vos qualités techniques en chirurgie et vos connaissances m'ont *enrichie*.

Au Docteur GONZALEZ,

Merci pour le semestre à la maternité de Pau

Au Docteur ROUX, au Docteur CHABANIER, au Docteur COUSTEL, au Docteur GOMER

Au Docteur Philippe LAGARDE, merci pour ce semestre en radiothérapie, pour tes connaissances et nos grandes discussions.

A l'équipe du CHU sud à Saint Pierre de la Réunion, au Pr Boukerou, Alexis, Mélanie, Aurore, et à toutes les autres belles rencontres…

A ma famille,

A mes parents chéris, pour votre perpétuel soutien, votre générosité, je vous aime pour toujours.

« Aux petits » : Lucile et Lucas, trois à faire des bêtises, à se voir grandir, à se chamailler et s'aimer.

A mes grands-parents pour m'avoir toujours soutenue, pour avoir toujours cru en moi, et à Céline ma troisième mamie.

A ma famille, Marceline, Youcef, Leila, Lotfi, le petit Maurice, Michèle, Jean Pierre, Michèle, Anne, Daniel, mes oncles et tantes..

A mon amoureux, mon choubi, mon réunionnais, j'espère que l'avenir restera radieux, je t'aime.

A ma belle-famille, Brigitte Dominique Mathilde Guilhem Karolina Nicolas, Isa Thierry, Marie Luce, merci de m'avoir bien accueillie chez vous.

A mes amis,

Mes amies d'enfance, Ariane et Solène, on jouait aux billes à la récréation, le temps et la distance nous ont un peu éloignées mais l'amitié perdure.

A Angèle, Hélène (ou « 2 de tens »), mes amies du collège.

A mes amis de fac, la « fouf-team » avec Pascou, Pauline, Agathe, Isa, Dédé, Adélaïde, Clémence, on déchire ! Pourvu que tout cela continu ! A JB avec nos séances biogym endiablées, Lea, Mel, Anne, Chloé, Rémy (j'ai adoré les sessions au labo avec toi pour mon master 1), Baloo, Péteux, Cricri.

A la team de Perigouze : mes quatre fées : Clotilde, Virginie, Coline, Sophie, à Hélène Charles Aude Aurélie Manu Gaelle Marion…

A Sarah pour nos soirées « pates viande de grison salade » à Pau, je t'adore.

A Colette pour ton soutien dans mes débuts.

A mes collègues, aux personnes m'ayant accompagnée pendant mon internat

Guigui, Julie, Elsa, Valérie, Nono ma maman de la chirurgie, Anne et Agnès pour nos fous rires au bloc de Pau, pour nos « tu préfères », et j'en passe….

A l'équipe de radiothérapie, merci pour votre bonne humeur et pour nos rires !

A tous ceux que j'ai oubliés mais qui comptent.

Table des matières

Glossaire et liste d'abréviations 7

Avant-propos 8

1. Historique 9
2. Epidémiologie 9
3. Facteurs de risques 10
4. Physiopathologie 10
5. Clinique 11
6. Diagnostic différentiel 12
7. Anatomo-pathologie 12
   A. Les emboles lymphatiques 13
   B. Phénotype histologique 13
   C. L'E-cadhérine 13
   D. Les récepteurs hormonaux 14
   E. Statut HER2 14
   F. L'angiogenèse 14
   G. Profil transcriptomique 14
8. Bilan radiologique 17
   A. Mammographie 17
   B. Echographie 18
   C. IRM mammaire 19
   D. PET-scan 20
9. Facteurs pronostiques 21
10. Traitement 21
   A. La chimiothérapie néo-adjuvante: 22
   B. La chirurgie 25
   C. La radiothérapie 28
   D. Chimiothérapie adjuvante 31
   E. Hormonothérapie adjuvante 32
   F. Thérapies ciblées 34
   G. Cellules tumorales circulantes (CTC) et IBC 34
   H. Statines et IBC 35

Etude 36
1. Introduction 37
2. Patients, Matériels et méthodes 38
A. Population de l'étude 38
B. Recueil de données 39
C. Objectif de l'étude 42
D. Méthode statistique 43
3. Résultats 45
A. Population de l'étude 45
B. Analyse de la survie globale (SG) 50
C. Analyse de la survie sans rechute (SSR) 54
D. Analyse de la survie sans métastase (SSM) 58
E. Analyse du contrôle local (CL) 63
4. Discussion 66
5. Conclusion 73
Bibliographie 74
Annexes 82

Glossaire et liste d'abréviations

Bcl2 : B-cell lymphoma 2

CMI : chaine mammaire interne

CNA : chimiothérapie néo-adjuvante

DRFI : distant-recurrence free interval

EGF: epithelial growth factor receptor

FEC: 5-fluorouracile+ épirubicine+ cyclophosphamide

Her2 ou ERBB: human epithelial growth factor receptor -related tyrosine kinase

IBC: inflammatory breast cancer

IRM: imagerie par résonance magnétique

JAK-STAT: Janus kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription

LC: local control

LHRH: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MCA : mastectomie +/- curage axillaire

MP : mastectomie partielle

NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NP : non précisé

OS : overall survival (survie globale)

PET scan : tomographie par émission de positrons scanner

RFI: recurrence free interval

Rhoc: ras homolog gene family, member C

RH : récepteurs hormonaux

RO : récepteurs aux œstrogènes

RP : récepteurs à la progestérone

RTH : radiothérapie

SBR: Scarf Bloom Richardson

TGF β: Transforming growth factor beta

Avant-propos

1. Historique

La première description clinique du cancer inflammatoire du sein (inflamatory breast cancer : IBC) a été faite par Sir Charles Bell en 1814 comme « a purple color on the skin over the tumor acompagnied by shooting pain[1] »* [1] mais ce ne fut qu'en 1924 que le terme d'IBC a été proposé par Lee and Tannebaum « as the disease progresses, the skin becomes deep red or reddish-purple, and to the touch is brawny and infiltrated »**.[2]

De nos jours, l'IBC se définit de la façon suivante: " inflammatory carcinoma is a clinicopathologic entity characterized by diffuse erythema and edema (peau d'orange) of the breast, often without underlying mass" ***[3].

2. Epidémiologie

Le cancer du sein demeure le premier cancer chez la femme en terme d'incidence et de mortalité [4].

Le cancer du sein inflammatoire T4d est une entité rare et représente 1 à 6% des cancers du sein [5] [6]. L'incidence de l'IBC a semblé augmenter lors des trois dernières décades, et cela peut être lié aux facteurs environnementaux.[5]

Le cancer du sein inflammatoire se différencie en deux sous-types :

- Primaire
- Secondaire : après traitement d'un cancer mammaire non inflammatoire initialement [1], ou lié à l'évolution d'une tumeur localement avancée négligée.

Initialement, le traitement était uniquement locorégional (radiothérapie et chirurgie), et la survie était de 5% à 5 ans [7], de nos jours la survie s'est améliorée grâce à l'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante dans les années 1980.

** « a purple color on the skin over the tumor acompagnied by shooting pain »: une couleur pourpre cutanée en*
*** « as the disease progresses, the skin becomes deep red or reddish-purple, and to the touch is brawny and infiltrated»: avec la progression de la maladie, la peau prend des couleurs rouge et pourpre, et à la palpation, la peau est induré et infiltrée.*

**** « inflammatory carcinoma is a clinicopathologic entity characterized by diffuse erythema and edema (peau d'orange) of the breast, often without underlying mass»: le cancer inflammatoire mammaire est une entité clinico-pathologique caractérisée par un érythème et un œdème diffus du sein, le plus souvent sans masse palpable sous-jacente.*

Une étude récente publiée en 2014 de Rueth N.M et al, à grand effectif reporte une survie à 5 et 10 ans de 55.4% et 37.3% respectivement chez des patients traités par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie (mastectomie) et radiothérapie de 1998 à 2010 [8].

Aux Etats-Unis, l'âge moyen au diagnostic est de 50.5 ans chez la femme hispanique, 55.2 ans chez la femme de race noire, et 58.1 ans chez la femme de race blanche [9].

3. Facteurs de risques

Les facteurs de risques sont communs au cancer du sein non inflammatoire, c'est-à-dire hormonaux-dépendants.

De façon plus spécifique pour l'IBC, on note un sur-risque probable chez les femmes enceintes ; une étude de cas multicentrique de Bonnier P. et al révèle une proportion d'IBC plus importante dans le groupe des femmes enceintes versus les femmes non enceintes (26% versus 9.1% $p<0.00001$) [10].

On retrouve également plus spécifiquement comme facteur de risque, l'obésité. Cette dernière est responsable d'une augmentation de la conversion d'androgène en œstradiol par l'aromatase présente dans le tissu adipeux. De plus, l'hypoxie induite par le développement du tissu adipeux peut engendrer la stimulation de l'angiogenèse [11].

Une première grossesse à un âge jeune serait aussi un facteur de risque [5].

On retrouve dans plusieurs études un facteur social avec une prédominance chez les femmes hispaniques et noires [12 13].

4. Physiopathologie

La particularité de l'IBC est la présence d'emboles lymphatiques dermiques, bloquant les canaux lymphatiques et provoquant donc une inflammation du sein : la mastite carcinomateuse.

L'IBC peut aussi être révélé suite à un traumatisme mammaire par stimulation de l'angiogenèse [14].

5. Clinique

Le diagnostic est clinique, avec les signes suivants [15]:

- Une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes liée au blocage lymphatique
- La présence d'un érythème passant de la teinte rose à la teinte rouge foncé
- Une augmentation du gradient thermique
- Une asymétrie mammaire
- Un œdème associé à une majoration des replis des follicules pileux : phénomène « peau d'orange »
- Souvent le sein est indolore, et la tumeur difficilement palpable noyée dans l'œdème

Ces signes sont d'évolution rapide et intéressent plus d'un tiers de la surface mammaire.

La palpation des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires peut révéler des adénopathies pathologiques, et l'examen général recherchera des métastases. Dans 55 à 85% des cas, les patientes auront une atteinte locorégionale, et 20 à 35% des patients seront métastatiques d'emblée lors du diagnostic [16].

Figure 1 : Aspects cliniques du cancer du sein inflammatoire



6. Diagnostic différentiel [17]

Malheureusement, parfois, le diagnostic est tardif, et devant une mastite, l'étiologie infectieuse est souvent évoquée dans un premier temps, pouvant retarder la prise en charge de la néoplasie.

Devant une mastite, les diagnostics à évoquer sont une infection, un lymphome, une mastite à plasmocytes, un sarcome, une leucémie, une insuffisance cardiaque, une tuberculose, une ectasie canalaire, une dermatite généralisée, et un eczéma [15].

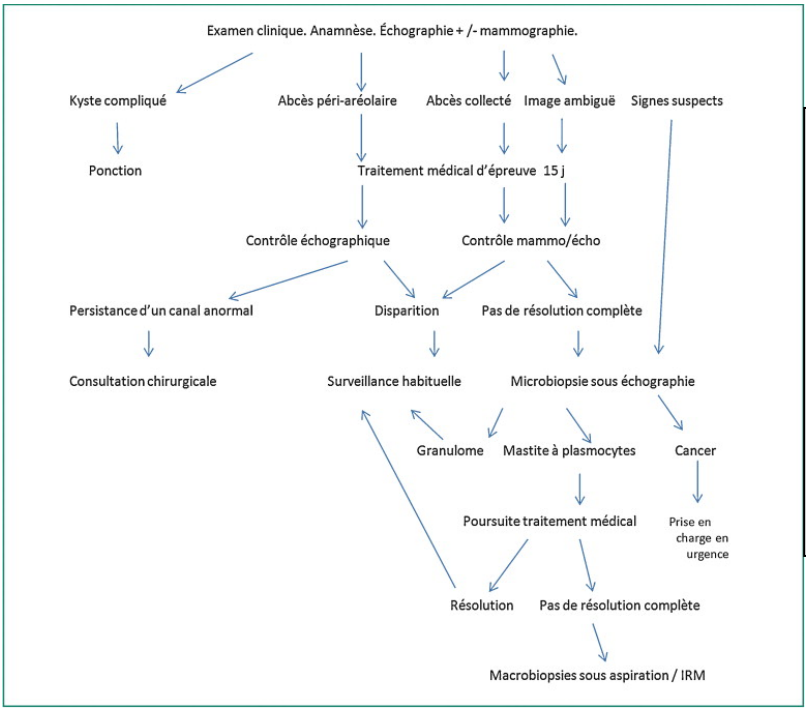


Figure 2 : Conduite à tenir devant un sein inflammatoire

Boisserie-Lacroix, M. et al. The inflammatory breast: Management, decision-making algorithms, therapeutic principles. Diagn. Interv. Imaging ***93,*** *126–136 (2012).*

7. Anatomo-pathologie

Devant toute patiente présentant une tumeur mammaire classé cT4d, il est indispensable d'effectuer une biopsie mammaire ou cutanée afin de confirmer le diagnostic, et de mettre en route un traitement adapté.

Le ciblage des lésions pour les biopsier est parfois difficile, surtout s'il n'y a pas de cible précise et qu'une biopsie cutanée est réalisée « à l'aveugle » en zone cutanée présentant un aspect clinique inflammatoire. L'analyse histologique de la biopsie cutanée va retrouver le plus souvent quelques emboles carcinomateux dans des vaisseaux lymphatiques cutanés. Dans certains cas il faudra répéter les biopsies pour mettre en évidence ces emboles.

A. Les emboles lymphatiques

Le substratum de l'IBC est la présence de multiples emboles tumoraux carcinomateux volumineux obstruant les vaisseaux lymphatiques, associés ou non à un carcinome canalaire infiltrant classique sous-jacent. La biopsie cutanée à l'aide d'un punch biopsique de 6 mm peut également aider au diagnostic en mettant en évidence une invasion lympho-vasculaire dermique par des emboles dans moins de 75% des cas [18] [19].

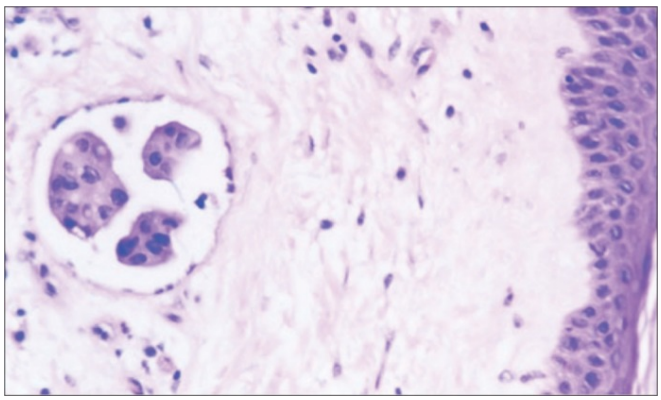


Figure 3 :

Coupe histologique de cancer inflammatoire mammaire : présence d'embole carcinomateux dans un vaisseau

Mod Pathol 2001;14(5):458–464, with permission from Nature Publishing Group.

B. Phénotype histologique

Les IBC sont souvent de type canalaire, de haut grade, avec un index de prolifération élevé. Le phénotype des IBC est plus souvent de type basal ou HER2 amplifié que les cancers mammaires non inflammatoires [20].

Une étude montre que dans 75% des cas, l'IBC appartient à 1 des 4 phénotypes suivants : basal, HER2 amplifié, « claudin low » (triple négatif, pas de marqueurs de différenciation luminale, mais présence de marqueurs de transition épithéliomésenchymateuse, ce phénotype ressemble plus à celui d'une cellule souche mammaire [21]), ou luminal B, et dans 19% des cas luminal A [20].

Plusieurs études montrent que le Ki67 est significativement plus élevé lors d'un carcinome inflammatoire par rapport à un carcinome mammaire non inflammatoire. NGuyhen and al met en évidence un Ki 67 élevé dans 93% des carcinomes inflammatoires versus 11%; $P<0.001$ [22]. Une étude plus récente confirme cette hypothèse [22].

C. L'E-cadhérine

L' E cadhérine est une molécule transmembranaire d'adhésion cellulaire calcium-dépendante. Elle joue un rôle important dans la croissance, le développement et l'adhésion intercellulaire

épithéliale. L'E-cadhérine agit en tant que suppresseur de tumeur dans certains carcinomes invasifs du sein. Il a été observé, cependant, que dans l'IBC, l'E-cadhérine est surexprimé, entrainant une modification du « trafic » des molécules transmembranaires, ce qui expliquerait le transit des cellules dans le système lymphovasculaire, l'adhésion et la formation d'emboles vasculaires [23].

L' E cadhérine serait surexprimée dans 90% des IBC. [24]

D. Les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) sont moins souvent exprimés dans les IBC par rapport aux carcinomes mammaires localement avancés : une étude rétrospective italienne ancienne de 1989 retrouve pour le RO : 44% versus 64%; et pour les RP, 30% versus 51%, respectivement concernant à la fois les femmes non ménopausées et ménopausées [25].

E. Statut HER2

Erb-B2 (Her2) appartient à la famille des gènes des récepteurs des facteurs de croissance épidermiques. Her est un proto-oncogène, il peut être amplifié dans certains cancers de sein et s'accompagne alors d'une surexpression de la protéine correspondante, entraînant ainsi une perte de contrôle de la croissance cellulaire et favorisant l'angiogenèse. Les tumeurs du sein sont généralement associées à une agressivité tumorale accrue. La surexpression de HER2 est présente dans environ 40% à 60% des mastites carcinomateuses [26] [27].

F. L'angiogenèse

En plus d'être lymphophyle, l'IBC a un fort pouvoir angiogénique avec une surexpression d'EGFR. [28]

D'une part, Mc Carthy et al. ont rapporté une augmentation significative de la densité des micro vaisseaux intratumoraux : la densité était modérée à élevée dans 51% des IBC, versus 14% p = 0.0031 des carcinomes mammaires non inflammatoires [29].

Par ailleurs, une étude a mis en évidence une intense angiogenèse dans les IBC par rapport aux cancers non inflammatoires et ceci en se basant sur le pourcentage des cellules endothéliales [30].

G. Profil transcriptomique

Il n'existe pas de profil transcriptomique spécifique à l'IBC, mais un profil commun avec les cancers mammaires non inflammatoires cependant dans des proportions différentes [20].

1) *Le proto-oncogène p53*

La protéine p53 souvent nommée « gardienne du génome » est un facteur de transcription régulant la mitose ou la mort programmée cellulaire.

Le gène p53 situé sur le chromosome 7 est muté dans 30 à 60% des cancers inflammatoires mammaires [31], sa présence semble associée à une moins bonne réponse à la chimiothérapie et à une survie globale diminuée [32].

2) *TGF béta (facteur de croissance transformant)*

La réponse cellulaire au TGFβ est initiée par sa fixation à des récepteurs membranaires de type sérine/thréonine kinase qui activent en aval les facteurs de transcription de la famille SMAD. Par l'intermédiaire de cette voie de signalisation, TGFβ agit dans une cellule normale à la fois dans la différenciation cellulaire, dans le cycle cellulaire (blocage en phase G1), et dans l'apoptose.

Dans une cellule normale, TGF béta agit sur la différenciation cellulaire, le cycle cellulaire (blocage en phase G1), et dans l'apoptose .La mutation inactivatrice du gène de la protéine TGF béta dans les cellules cancéreuses induit donc une prolifération cellulaire incontrôlable. La voie de signalisation de TGFβ serait atténuée dans l'IBC donnant ainsi un pouvoir de migration et d'invasion lymphovasculaire aux cellules tumorales [20].

3) *Les autres protéines impliqués dans l'IBC*

L'évolution aiguë et le potentiel métastatique laissent à supposer qu'il existe des cytokines, des facteurs de croissance et des facteurs antigéniques impliqués. En ce qui concerne les cytokines, l' IBC produit un taux négligeable de certaines d'entre elles comme l'interféron γ, IL-1 et IL-12 [33].

JAK-STAT est une voie de signalisation qui permet la transduction du signal du récepteur à cytokine, présent à la surface membranaire, jusqu'au noyau. Pour cela, la tyrosine kinase JAK phosphorylera une protéine STAT (principalement STAT3) qui, une fois activée va se dimériser puis transloquer du cytoplasme dans le noyau pour réguler la production de certaines cytokines y compris l'interféron et l'interleukine 6. Elle joue également un rôle important dans la prolifération et la migration cellulaire. De plus l'activation de STAT accélèrerait la carcinogénèse mammaire, et le risque métastatique d'autant plus si la cellule exprime ErbB2. [27]

COX (cyclo-oxygénase : isoenzyme COX et une peroxydase) fait partie d'un complexe d'enzymes qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H_2 (PGH2), le précurseur de

tous les prostanoïdes, important médiateur de l'inflammation. Ce complexe est activé par les facteurs de croissance et les oncogènes. La PGH2 produite par l'activité enzymatique de COX-2 est connue pour intervenir dans les IBC.[27]

Van Golen and al [34] ont mis en évidence deux gènes exprimés dans les IBC, la RhoC et le NFκB.

La voie de signalisation RhoC GTPase (gène RhoC intervenant dans la voie de signalisation de la protéine G : GTPase) intervient dans la réorganisation du cytosquelette cellulaire et contribue au potentiel métastatique en induisant une activation des fibres d'actine et donc un complexe d'adhésion cellulaire (dégradation et reconstruction de la matrice extra-cellulaire). Elle participe également à l'angiogenèse [35] . RhoC GTPase, serait exprimé dans 90% des IBC comparé à 38% des tumeurs mammaires non inflammatoires. WISP3 (également connu comme LIBC) est retrouvé dans 80% des cas d'IBC contre 21% des tumeurs non inflammatoires [36].

NFκB est un médiateur important de la prolifération, de la migration cellulaire et de l'apoptose. Une étude reporte une surexpression significative de NFκB dans l'IBC. Le niveau d'expression de NFκB serait également plus élevé dans les IBC dépourvus de récepteurs hormonaux en comparaison aux IBC qui en sont pourvus. Cette découverte pourrait suggérer que la présence de facteur de transcription NFκB jouerait un rôle primordial dans l'agressivité des IBC.[28]

Une étude récente a recherché la présence de l'infection par le cytomégalovirus (CMV) chez les patientes atteintes de carcinome inflammatoire mammaire. Il a été mis en évidence que l'infection par CMV serait responsable d'une activation inappropriée de NFκB. Cependant la physiopathologie de cette association devra être précisée.[38]

La Bcl-2–associated X protein (Bax) est une protéine pro-apoptotique (localisée dans la membrane mitochondriale)de la famille de Bcl-2 et serait également augmentée dans les IBC.[22]

L'ALK (anaplastic lymphoma kinase que l'on retrouve parfois surexprimée dans le cancer bronchique non à petites cellules), est une tyrosine kinase qui peut être surexprimée dans l'IBC. Une thérapeutique ciblée par crizotinib (inhibant la voie de signalisation d'ALK) semblerait être efficace, avec une concentration inhibitrice médiane de 0.89uM, et cela d'autant plus pour les triples négatifs [39].

Les IBC ont un profil génétique hétérogène. Tous ces gènes et ces molécules peuvent être des cibles thérapeutiques pour l'IBC en bloquant leurs voies de signalisation.

8. Bilan radiologique [19 40 41]

Chaque patiente se présentant avec un sein inflammatoire doit bénéficier d'un bilan radiologique comprenant une mammographie couplée à une échographie.

Le bilan radiologique a plusieurs buts:

- rechercher la présence d'une lésion mammaire qui pourrait bénéficier d'une biopsie.

- rechercher une atteinte controlatérale

- évaluer l'envahissement locorégional : aires ganglionnaires

- détecter la présence de métastases à distance

A. Mammographie:

Le diagnostic d'IBC est principalement clinique. A la mammographie, nous pouvons observer plusieurs présentations comme l'épaississement cutané et trabéculaire, une surdensité globale du sein, une rétraction mammelonaire et plus ou moins la présence d'une masse opaque ou de micro-calcifications suspectes.

La mammographie du sein controlatéral doit être analysée également de façon précise car dans 1 à 5% des cas on note une atteinte simultanée controlatérale [42].

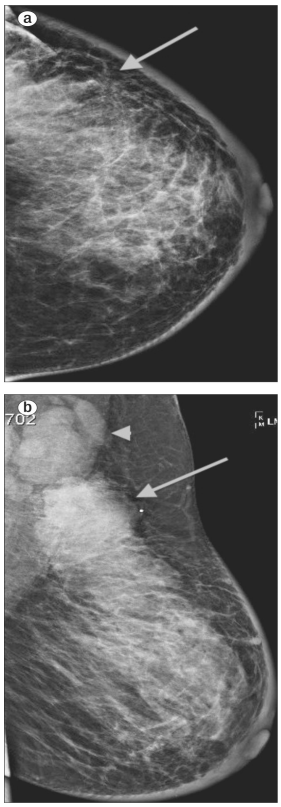


Figure 4 : Mammographie du sein gauche

a/incidence craniocaudale

b/incidence médio latérale

Visualisation d'une surdensité et d'un épaississement cutané et trabéculaire diffus.

Opacité au niveau du quadrant supéro -externe correspondant à la masse initiale.

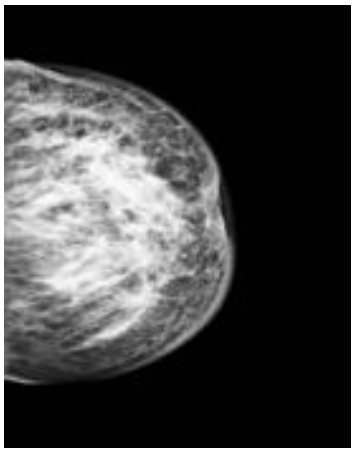


Figure 5 : mammographie en incidence médiolatérale du sein droit :

Epaississement cutané, hyperdensité globale, rétraction mammelonaire

B. Echographie :

L'échographie est primordiale pour révéler une masse non visible à la mammographie, afin de guider une biopsie. Elle peut mettre également en évidence une dilatation lymphatique (liée aux emboles), un épaississement cutané, une invasion du muscle pectoral.

Elle permet également le stagging ganglionnaire en explorant le creux axillaire et guide les biopsies des adénopathies suspectes.

La triade clinico-mammo-échographique est indispensable au diagnostic

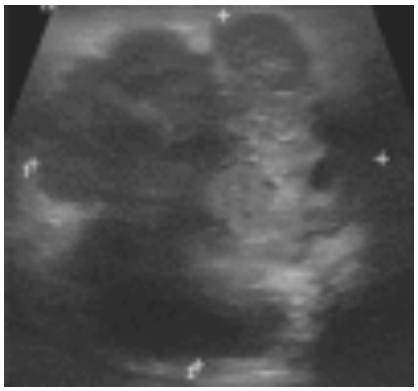


Figure 6 : Echographie mammaire du sein gauche

Plage hypoéchogène hétérogène à contours flous suspecte de 4.6*4.5*4.4cm

IBC Kelli Y and al 2013

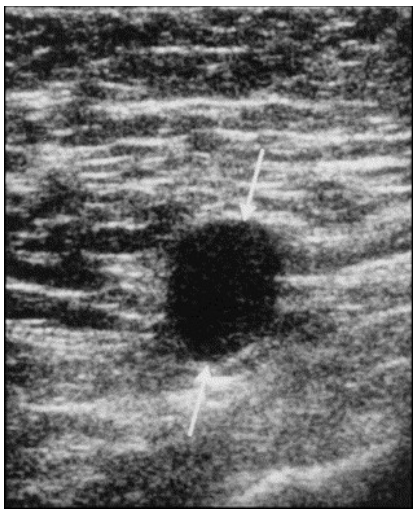


Figure 7 : Echographie du creux axillaire

Présence d'une structure nodulaire hypoéchogène de 1.3 cm au sein du tissu sous cutané : métastase ganglionnaire

The American Journal of Surgery, Volume 179, Issue 6, 2000, 446 - 452

C. IRM mammaire

La réalisation d'une IRM mammaire dans le bilan de l'IBC se développe en raison d'une meilleure sensibilité de cet examen. En effet, une étude révèle que le diagnostic d'IBC est toujours étayé avec une IRM comparé à 80% des cas pour la mammographie, et à 95% des cas pour l'échographie mammaire [43].

L'IBC apparait en signal hypoT1, et iso ou hyper-T2. On peut également observer un rehaussement de signal cutané lié à l'envahissement lymphatique dermique.

L'IRM mammaire en plus du diagnostic positif permet de déterminer l'extension de la maladie, et peut être utile pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

En routine, l'IRM n'est pas recommandée de façon systématique, mais devant une discordance avec la mammographique ou l'échographique, ou dans le cadre d'essais cliniques. [44]

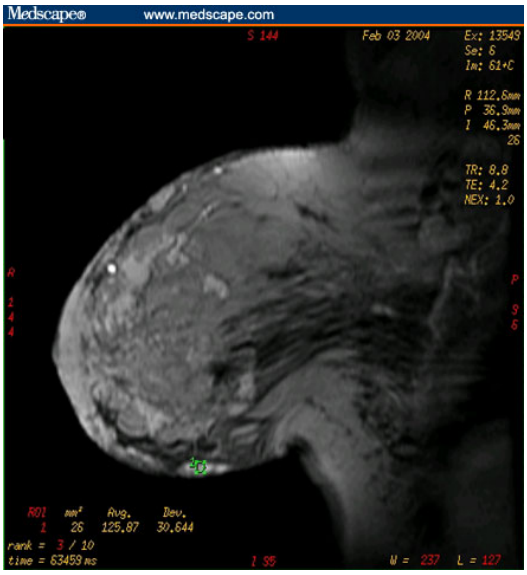


Figure 8 : IRM mammaire coupe sagittale séquence T1+gadolinium

Hypersignal cutané diffus, hypersignal hétérogène de la glande

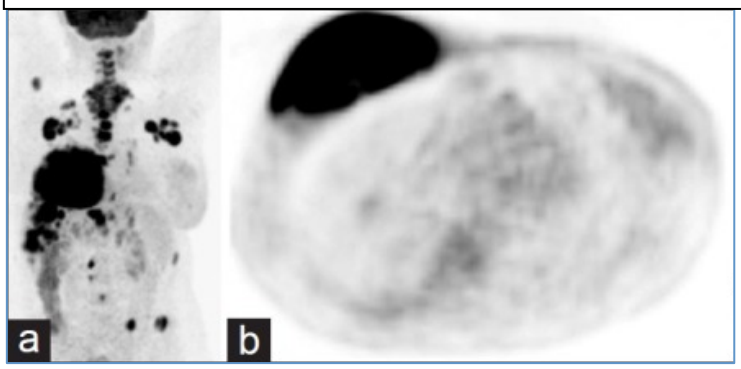
Inflammatory Breast Cancer: Diagnostic Approaches

D. PET-scan [45] [46]

Le PET Scan est utilisé en routine en raison du fort potentiel métastatique de l'IBC, plus fréquemment que le couple scanner thoraco-abdominal et la scintigraphie osseuse. Il permet également de juger de l'envahissement ganglionnaire homo et controlatéral, et d'ainsi de guider les champs d'irradiation en radiothérapie.

Figure 9 : PET Scan et IBC

a) Maximum-intensity-projection (MIP): fixations mammaire droite, aires ganglionnaires axillaire, sus et sous claviculaire, médiastinales, hépatiques et osseuses.
b) Coupe axiale : fixation globale et intense du sein droit



L'intérêt de l'utilisation du PET-scanner dans la réponse au traitement n'a pas encore été prouvé.

9. Facteurs pronostiques

L'absence de récepteurs hormonaux et la surexpression de HER2 seraient un facteur pronostic péjoratif en terme de survie médiane [47 48 49].

La présence de marges chirurgicales positives sur la pièce de tumorectomie ou de mastectomie constitue un facteur de mauvais pronostic[50 51]. Dans une étude récente la rechute locorégionale était de 68% à 5 ans pour les patients R- (marges négatives) versus 91% patients R+ (marges positives) p=0.0005 [52].

La mauvaise réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante serait également un facteur de mauvais pronostic [52 53].

10. Traitement [47 54]

La prise en charge de l'IBC a évolué au cours de ces 40 dernières années. Elle reste un challenge devant le haut risque de progression rapide locorégionale et à distance de la maladie.

Avant la fin des années 70, lorsque le traitement était uniquement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie), l'issue était souvent fatale avec moins de 5% de survie à 5 ans, et une médiane de survie à 1,2ans. [55 56]

Par la suite l'introduction de la chimiothérapie néo-adjuvante a amélioré le pronostic et ceci surtout dans les années 80 où la chimiothérapie néo-adjuvante se précise. [55]

De nos jours le taux de survie à 5 ans est passé de 34 à 47%, et cela en raison de la prise en charge pluridisciplinaire optimisée [57 48].

Le référentiel national de traitement actuel repose sur l'association d'une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie pour les patientes répondant à la chimiothérapie néo-adjuvante par une chirurgie mammaire de type Patey (mastectomie curage axillaire) et d'une radiothérapie, +/- une hormonothérapie et une immunothérapie en fonction du profil tumoral [4].

La survie des patientes recevant le « triple traitement » est en augmentation, une étude rétrospective récente décrit une survie globale à 5 et 10 ans de respectivement 55.4% et 37.3% chez les patientes bénéficiant de ce traitement global par chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie [8]. Une autre étude de 256 patientes dont 192 traitées par le traitement complet

composé de chimiothérapie mastectomie et radiothérapie et 64 patientes non traitées par ce standard met en évidence à 5 ans un LRR (local recurrence rate) à 84% versus 51%, MFS (metastasis free survival) à 47% versus 20% et OS (overall survival) à 51% versus 54%. Le taux de contrôle locorégional à 5 ans était de 95 % pour les 42 patientes ayant eu une réponse complète à la chimiothérapie, de 86% pour les 111 patientes ayant eu une réponse partielle, et de 51% pour les 30 patientes ayant eu une réponse minime ou sans réponse ($p < à 0.0001$) [52].

Cependant, la rareté de l'IBC rend exceptionnelle les études prospectives à grande échelle. La prise en charge de l'IBC s'appuie donc sur des études à effectifs réduits, souvent rétrospectives.

A. La chimiothérapie néo-adjuvante:

Le but principal de la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'IBC est d'améliorer la réséquabilité tumorale, et de limiter la dissémination de cette maladie à fort pouvoir évolutif.

1) Combinaisons à base d'anthracyclines

Dans les années 1970, une étude américaine portant sur 32 patientes retrouve une survie globale et sans rechute augmentée comparée à la radiothérapie seule : 50% de survie globale et 31% sans rechute avec l'association d'une chimiothérapie néo-adjuvante par FAC (5-fluorouracile, doxorubicine, et cyclophosphamide) à une radiothérapie, plus ou moins une chirurgie, puis une chimiothérapie adjuvante [58].

Une étude rétrospective américaine sur 178 patientes IBC datant de 1997, montrait une survie sans maladie à 15 ans estimée à 28% avec l'utilisation de FAC avec ou sans vincristine et prednisone (VP) avant la réalisation d'un traitement locorégional. De plus, la réponse à la chimiothérapie première était un élément clé du pronostic [59].

2) Combinaisons anthracyclines et taxanes

L'adjonction des taxanes aux anthracyclines améliorerait le pronostic des IBC.

Une étude rétrospective américaine de 2001 portant sur 44 cas d'IBC avait mis en évidence que l'ajout de paclitaxel aux anthracyclines améliorerait la réséquabilité tumorale pour les tumeurs ne répondant pas de façon complète à la chimiothérapie à base d'anthracyclines [60].

Une autre étude rétrospective américaine menée de 1973 à 2000 sur 240 patientes comparait deux protocoles dans les IBC dépourvus de récepteurs hormonaux: FAC seul, FAC suivi de paclitaxel ; avec respectivement une réponse complète de 10% versus 25% (p : 0.012), avec une meilleure médiane de survie globale et survie sans maladie pour le deuxième groupe [61].

Actuellement, il est recommandé d'effectuer au moins 6 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes, en 4 à 6 mois [47].

3) *Evaluation de la réponse à la chimiothérapie :*

- Clinique

Plusieurs directives ont été proposées pour définir cette réponse tumorale : les critères de l'OMS et plus récemment, les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

L'évaluation clinique doit être faite toutes les six à neuf semaines pendant le traitement [62].

Les réponses peuvent être subdivisées en : réponse complète, réponse partielle, ou progression et stabilisation de la maladie.

- *Les critères de l'OMS* [63]:
    - Réponse clinique complète: Disparition de la tumeur initiale à l'examen clinique
    - Réponse clinique partielle: Diminution d'au moins 50% de la surface tumorale
    - Progression de la maladie: Augmentation estimée à 25% ou plus des lésions existantes, ou apparition de nouvelles lésions.
    - Stabilisation de la maladie: Diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25%.
- *Les critères de RECIST* [64] (annexe 2)

- Radiologique [47]

Un bilan radiologique doit être effectué en fin de traitement, avec la réalisation d'une mammographie couplée à une échographie mammaire. L'IRM peut être une option dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

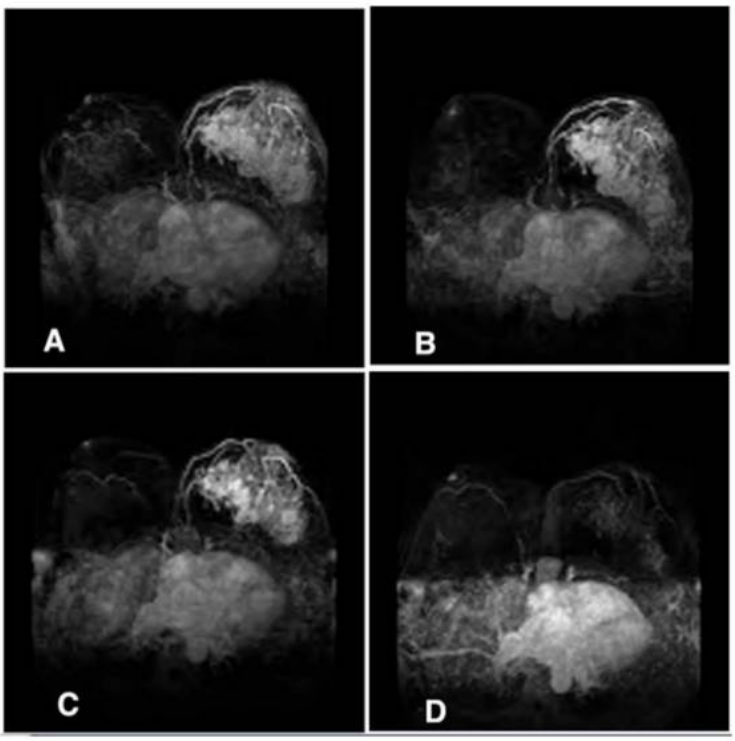


Figure 10 : IRM mammaire

A : tumeur initiale T4d sein gauche

B : après 2 cycles de CNA

C : après 4 cycles de CNA

D : après tous les cycles de CNA : réponse complète radiologique, à l'anatomo-pathologie sur la pièce de mastectomie : foyer de 1mm de CCIS (focus of ductal carcinoma in situ.)

Am Surg. 2014 Oct; 80(10): 940–943

- Histologique

L'étude de la pièce opératoire permet de définir la réponse histologique au traitement à la chimiothérapie néoadjuvante. La réponse anatomopathologique diffère souvent de la réponse clinique. Une étude a mis en évidence une discordance clinico-anatomopathologique dans 35% des cas [65].

On distingue 2 classifications :

- Chevallier (1993) [66]
    - 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.

- Sataloff (1995) [67]
    - Tumeur primaire mammaire :
        - TA : effet thérapeutique total ou presque total
        - TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
        - TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
        - TD : pas d'effet thérapeutique.
    - Ganglions axillaires :
        - NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
        - NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
        - NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
        - ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.

B. La chirurgie [54] [68]

En deuxième position dans le schéma thérapeutique, la chirurgie pourra être effectuée deux à trois semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

La chirurgie a plusieurs buts :

- Le contrôle local [52]
- Une influence positive sur la SG (survie globale) et SSR (disease free survival : survie sans maladie) chez les patientes ayant une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie [69]
- Permet d'évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie
- Contexte psychologique « d'éradication de la maladie »

La place de la chirurgie reste primordiale dans la prise en charge des IBC, car associée à la chimiothérapie et à la radiothérapie, elle permet d'augmenter le contrôle local de la maladie[70].

Cependant, certaines études mettent en doute l'intérêt de la mastectomie :

- Une étude rétrospective anglaise publiée en 2012 [71] portant sur 123 patientes dont 29 T4d mettait en évidence une absence de différence significative sur l'OS chez des patientes opérées (après chimiothérapie néo adjuvante et en cas de maladie résiduelle ou de rechute locale), versus chez des patientes non opérées (qui avaient eu une réponse complète à la chimiothérapie). Cependant le taux de rechute locale était de

13.5% en présence de la chirurgie versus 17.5% sans chirurgie, et l'étude de l'OS était biaisée par la différence de pronostic entre les deux groupes : réponse à la chimiothérapie complète versus maladie résiduelle ou rechute locale. De nombreuses études ont montré en effet une association entre la réponse à la chimiothérapie et la survie globale [53].

- Une étude rétrospective anglaise publiée en 2000 portant sur 54 patientes IBC, avec 35 patientes traitées par radiothérapie seule suite à une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante, versus 19 patientes traitées par chirurgie et radiothérapie ne montrait pas de différence significative en DFS : disease free survival (16 versus 20 mois) et OS (35 mois pour les deux). Cependant cette étude présente le même biais que la précédente [72].

La technique chirurgicale recommandée reste la mastectomie radicale modifiée sans préservation de l'étui cutané associée au curage axillaire [47]. Malgré une réponse clinique parfois complète au traitement, l'histologie révèle souvent une maladie résiduelle. Et cela semble lié aux emboles lymphatiques. La présence de marges négatives influence le pronostic de façon positive [52].



Figure 8 : Niveaux de Berg

Le curage axillaire consiste en l'ablation des structures ganglionnaires du niveau I et II de Berg.

La biopsie du ganglion sentinelle n'est pas recommandée dans les IBC en raison du fort taux de faux négatifs. La difficulté de cette méthode peut être liée à la présence d'emboles lymphatiques nombreux rendant difficile la diffusion du traceur. Dans une étude publiée de 2009 d'Hidar S et al, le taux de faux négatif est estimé à 18% [73].

Une des principales difficultés dans la prise en charge chirurgicale du cancer inflammatoire mammaire est le fait de déterminer quelle est la résection chirurgicale optimale après une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Une chirurgie conservatrice du sein pourra être réalisée lors d'essais cliniques mais n'est pas recommandée actuellement [47].

Une étude anglaise publiée en 2000 rétrospective reporte une chirurgie conservatrice de 6 patientes sur 19 traitées par chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie, quatre patientes sur 6 ont eu une rechute locale parmi les traitements conservateurs versus 2 sur 13 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie [72].

Cependant une étude rétrospective américaine publiée en 2014 montre une absence de différence en survie globale et en médiane de survie entre un groupe mastectomie totale et un autre groupe mastectomie partielle (la médiane de survie était de 60 mois pour les deux groupes, et le taux de survie global était de 57 et 59% respectivement). La réponse à la chimiothérapie première était évaluée avec une IRM et les patientes sélectionnées pour la mastectomie partielle avaient une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante [74].

Le développement d'imagerie d'évaluation post-chimiothérapie de la maladie résiduelle comme l'IRM, le PET scanner, ou autre technique avec traceur spécifique à l'IBC pourraient être développé dans l'avenir afin d'augmenter la précision d'estimation de la maladie résiduelle.

La reconstruction mammaire est une option envisageable, cependant sa réalisation ainsi que le moment idéal reste difficile à déterminer. En effet, la peau est souvent envahie et cela de façon non délimitable, et de plus, la radiothérapie sera systématique après la mastectomie rendant alors la reconstruction mammaire immédiate difficile.

L'impact psychologique sur l'image corporelle est en faveur d'une reconstruction immédiate après mastectomie.

Une étude rétrospective américaine de 2000 a étudié chez 23 patientes reconstruites le résultat esthétique et la survie avec entre autre le taux de rechute locorégional. Quatorze patientes ont bénéficiées d'une reconstruction immédiate et 9 patientes d'une reconstruction différée. Le type de reconstruction était pour 18 patientes avec les grands droits de l'abdomen, pour 2 patientes le grand dorsal, et pour 3 patientes une prothèse mammaire. La médiane de survie était de 44 mois, le nombre de rechutes locales de 6 (26%), et parmi ces 6 patientes, 4 patientes étaient également métastatiques. Après reconstruction la DFS était de 19 mois, et la moyenne OS était à 22 mois. La présence de marges positives sur la cicatrice de mastectomie était de mauvais pronostic. La reconstruction mammaire apparait donc comme une option

envisageable dans les IBC, elle améliore l'impact psychosocial et esthétique de la mastectomie pour une pathologie au pronostic qui demeure sombre [75].

Une étude rétrospective américaine publiée en février 2015 sur 830 IBC, avec 59 reconstructions mammaires met en évidence une médiane de survie à 44 mois, il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre le groupe reconstruit et le groupe non reconstruit (p=0.04) [76].

Deux cas cliniques publiés en 2011 appuient également l'intérêt de la reconstruction mammaire dans l'IBC [77].

C. La radiothérapie [78]

Il n'y a à ce jour aucune recommandation du schéma de radiothérapie à effectuer en cas d'IBC. Les études sur le sujet sont rétrospectives et donc biaisées. La radiothérapie est primordiale dans la prévention de la rechute locorégionale, et surtout dans le cadre de l'IBC avec l'envahissement cutané qui demeure majeur.

L'IBC semblerait être plus radio résistant que les autres cancers mammaires étant donné son phénotype enrichit en progéniteurs cellulaires ayant acquis une radiorésistance liées à la clonogénicité [79].

1) Place et/ou indication(s) de la radiothérapie

- Généralités sur la radiothérapie du cancer du sein

La radiothérapie est un traitement locorégional utilisant les rayonnements ionisants. Les rayonnements utilisés sont soit des électrons d'énergie variable et adaptée à la profondeur du volume à irradier, soit des photons (en règle de 6 MV). Ces rayonnements sont produits par un accélérateur de particules (radiothérapie externe). Après mastectomie, la place de la radiothérapie de la paroi avec/sans irradiation des aires ganglionnaires dépend de facteurs pronostiques liés au patient : âge < 35 ans et/ou à la tumeur : taille (T3, T4), lésions multicentriques selon l'importance des foyers, l'infiltration du pectoral ou du revêtement cutané voire la présence d'emboles. Le principal facteur reste l'envahissement ganglionnaire axillaire, quel que soit le nombre de ganglions, comme le montre la dernière mise à jour de la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [80].Dans cette publication, le bénéfice absolu à dix ans en termes d'incidence de rechute locale est de 19,1% en cas de pN+≥ 4 et aussi de 16,7% en cas de pN+ (1-3).

- La radiothérapie dans le cancer inflammatoire (T4d)

Dans le cas particulier de l'IBC, il n'existe pas de standard spécifique : ce d'autant qu'il est réalisé au préalable un traitement néo-adjuvant. Cependant, la radiothérapie est systématique (sauf évolution péjorative métastatique) en post-opératoire et ceci quel que soit le geste. En effet, la présentation initiale s'accompagne, par définition, de signes inflammatoires locaux, souvent associés à la présence d'emboles et/ou d'atteinte axillaire ; l'irradiation du lit opératoire (sein avec surimpression ou paroi) et des aires ganglionnaires est donc de mise. Cette dernière concerne les territoires sous- et sus-claviculaire, la chaine mammaire interne (CMI) voire la région axillaire (en cas d'envahissement « massif » au curage). Le bilan pré-thérapeutique reste très important. Idéalement, une photographie initiale de l'étendue de l'érythème peut guider la topographie d'irradiation voire orienter la surimpression vers les régions principalement atteintes initialement. L'imagerie est aussi primordiale afin d'illustrer de façon précise l'envahissement des aires ganglionnaires ; le PET-scanner restant l'examen de choix.

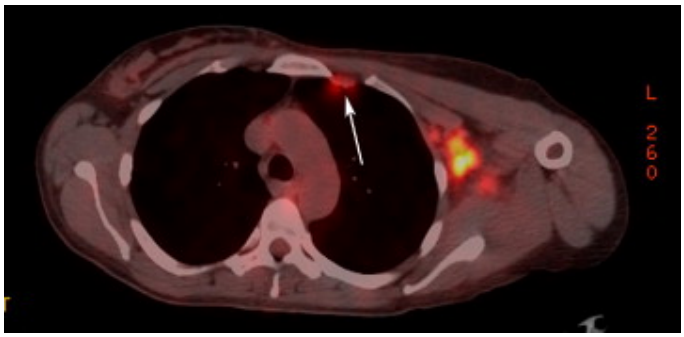


Figure 11: PET scanner au 18-Fluoro-deoxy-glucose (FDG) coupe transversale

Fixation au niveau de la CMI évoquant un envahissement ganglionnaire.

2) Volume –Dose

En cas de chirurgie conservatrice, l'irradiation couvre le sein et les aires ganglionnaire à la dose de 50 Gy (gray) en fractionnement classique (à raison de 2 Gy/fraction et 5fractions/semaine, soit un étalement de 5 semaines). La surimpression sur le lit opératoire est de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy. En cas de mastectomie, l'irradiation couvre la paroi et les aires ganglionnaires à la dose de 50 Gy, souvent suivie d'une surimpression sur la paroi jusqu'à 60 Gy.

3) Technique

La préparation nécessite un scanner de dosimétrie suivi d'une étape de contourage avant une étude dosimétrique tridimensionnelle dite conformationelle (RT-3D). Le contourage concerne les volumes cibles (sein, paroi, surimpression) et les organes à risque (poumon(s), cœur, moelle…). La technique (balistique et énergie des rayonnements) dépend du morphotype du

patient et de la profondeur voire l'étendue des volumes cibles à traiter. Il peut être fait appel à une technique mixte avec association photon-électron d'énergie adaptée (exemple dans la figure 12).

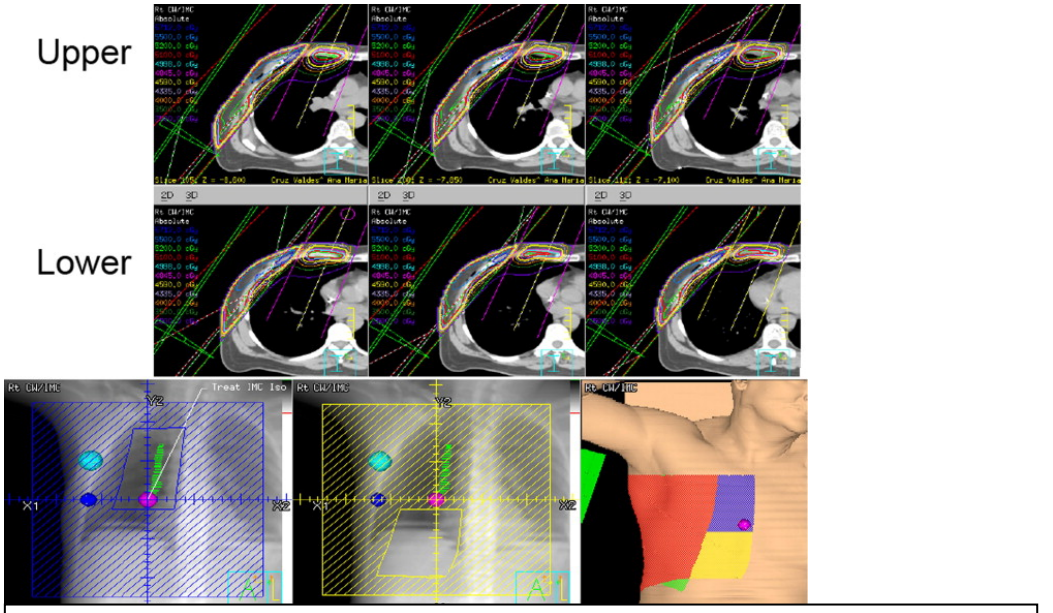


Figure 12

Upper: partie haute (trois premiers espaces intercostaux) avec un faisceau d'électron d'énergie adaptée à la paroi et la CMI

Lower : partie basse avec un faisceau d'électron d'énergie adaptée à la paroi (épargne pulmonaire)

The role of locoregional therapy in IBC Woodward and al 2008

L'adjonction d'un bolus (épaisseur de 3 à 5 mm « équivalent à un tissu ») peut être utile en cas d'irradiation de paroi « fine » afin d'éviter l'effet « build-up » et assurer une dose suffisante à la peau. Le recours à une technique spéciale par modulation d'intensité (volumétrique hélicoïdale de type tomothérapie) peut se justifier en cas d'irradiation bilatérale, de CMI profonde, d'irradiation axillaire.

4) Fractionnement

En raison du caractère inflammatoire, souvent associé à un index de prolifération élevé, des études avec une modification du fractionnement ont été réalisées.

L'hyperfractionnement semblerait avoir un meilleur contrôle local sur l'IBC. Une série américaine publiée en 2000 a étudié la différence en termes de LRR à 5 ans et 10 ans entre

une dose de 60 Gy (32 patients) versus 66 Gy (39 patients, hyper fractionnement avec 2 séances par jour) sur la paroi thoracique après mastectomie[81]. Les résultats sont en faveur de l'hyperfractionnement avec 57,8% versus 84,3% à 5 ans (p=0,04) et 57,8% versus 77% (p=0,03) à 10 ans. La dose de 66 Gray semblerait d'autant plus adaptée que les patients ont de mauvais facteurs pronostiques : âge < 45 ans, mauvaise réponse à la chimiothérapie, marges de la mastectomie non saines, plus de quatre ganglions envahis[52 81].

4) Toxicité

L'utilisation de topiques et émollients est recommandée de façon quasi-systématique étant donné les doses plus hautes et hyperfractionnées.

La différence en toxicité entre 60 et 66 Gy n'était pas significative dans l'étude précédente que ce soit en termes de radioépithélite, fibrose, pneumopathie ou fracture costale[81].

Au total pour l'IBC, une dose sur la paroi pouvant aller de 60 à 66 Gy en fonction des facteurs pronostics, et de 50 Gy sur les aires ganglionnaires sembleraient optimales pour le contrôle de la maladie.

D. Chimiothérapie adjuvante

Il n'y a pas de recommandations actuellement à l'addition d'une chimiothérapie adjuvante en cas de présence de maladie résiduelle conséquente à la chirurgie.

Une étude française rétrospective de 2006 portant sur 120 patientes IBC évaluait l'efficacité et les toxicités d'une chimiothérapie néo-adjuvante par quatre cycles de fluorouracile, epirubicine, et cyclophosphamide (FEC) haute dose suivie par un traitement locorégional associant radiothérapie et/ou chirurgie, puis enfin d'une chimiothérapie « d'entretien » par 4 cycles de FEC 75. Après 10 ans de suivi, la DFS et la OS étaient respectivement de 35.7% et 41.2% [82].

E. Hormonothérapie adjuvante

Le but de l'hormonothérapie est d'intervenir dans le risque métastatique et dans le risque de rechute. Conformément aux recommandations [4], une hormonothérapie est systématiquement prescrite pour les tumeurs exprimant une positivité significative (> de 10%) pour au moins l'un des récepteurs hormonaux.

1) Le tamoxifène (SERM) : inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes

La prescription de tamoxifène en traitement adjuvant diminuerait le risque de rechute et de décès [83].Elle est recommandée chez la femme non ménopausée, à la posologie de 20 mg/j pendant 5 ans, il est possible de le prescrire chez la femme ménopausée, en traitement séquentiel ou alors en traitement unique lorsqu'il existe une contre-indication ou une intolérance aux anti-aromatases.

2) Anti-aromatases stéroïdien et non stéroïdien

L'aromatase est un complexe enzymatique cytochrome P450–dépendant qui intervient dans la dernière étape de la synthèse des estrogènes. Elle se trouve dans différents tissus et aussi dans le tissu tumoral. Ses inhibiteurs bloquent la synthèse des estrogènes soit en prenant la place du précurseur (inhibiteurs stéroïdiens de type I), soit en se couplant au fer du cytochrome P450 (inhibiteurs non stéroïdiens de type II). Chez la femme ménopausée, les estrogènes proviennent principalement de la conversion des androgènes via l'aromatase.

La prescription d'un inhibiteur de l'aromatase n'est indiquée que chez la femme ménopausée, et pour une durée de 5 ans. Un traitement séquentiel (2.5 ans tamoxifène/2.5 ans de traitement par anti-aromatase) sera proposé chez la femme ménopausée en absence de facteurs de risque de rechute précoce : grade I ou II et/ou N-.

Une méta-analyse comparant le tamoxifène versus anti-aromatase met en évidence une diminution du taux de rechute avec anti-aromatase (comme thérapie initiale ou en traitement séquentiel). Cependant on ne note pas d'amélioration en terme de survie globale [84]. L'anti aromatase seul ou associé au tamoxifène pourrait être indiqué pour les patientes à risque de rechute précoce (âge, grade, envahissement ganglionnaire initial..).

Trois médicaments sont commercialisés : Anastrozole, Létrozole et Exemestane

3) Suppression ovarienne

La suppression ovarienne utilisée chez les femmes non ménopausées peut être chimique (agoniste LHRH), chirurgicale par ovariectomie bilatérale, ou par radiothérapie. Actuellement on utilise la castration chimique par agoniste de la LHRH.

Une étude récente à grande échelle (SOFT) comparant le tamoxifène seul versus tamoxifène+ suppression ovarienne pendant 5 ans ne montre pas de différence significative en termes de survie globale ou de rechute [85]. En analyse de sous-groupe, l'adjonction d'une suppression ovarienne semblerait indiquée dans le cadre de patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie, et chez les patientes âgées de moins de 35 ans.

Une autre étude récente combinée (SOFT+TEXT) [86], montre des différences entre le groupe exemestane + suppression ovarienne versus tamoxifène + suppression ovarienne :

- une augmentation en terme de DFS à 5 ans (disease free survival) : 91% versus 87.3% ($p<0.001$)
- une augmentation en terme de FBC à 5 ans (free from breast cancer) : 92.8% versus 88.8% ($p<0.001$)
- une augmentation en terme de rechute métastatique à 5 ans : 93.8% versus 92% ($p=0.02$)
- pas de différence significative en terme de survie globale (OS) à 5 ans entre les deux traitements
- cependant on note une altération de la qualité de vie plus marquée significativement dans le groupe exemestane + suppression ovarienne, avec un taux d'arrêt de traitement évalué à 16% dans ce groupe versus 11% dans le groupe tamoxifène + suppression ovarienne.

4) Durée de l'hormonothérapie

Le choix de la durée d'hormonothérapie dépend de la tumeur avant tout mais également du rapport bénéfice/ risque, et en particulier des effets secondaires.

La poursuite de l'hormonothérapie par tamoxifène pour une durée totale de 10 ans semblerait diminuer le taux de rechute et la mortalité versus 5 ans de tamoxifène [87].

L'adjonction d'un anti-aromatase après 5 ans de tamoxifène semble intéressante chez des patientes à risque de rechute après 5 ans, c'est-à-dire les patientes N+ et/ou ≥T2 [88].

Au total étant donné le pronostic péjoratif des T4d, une hormonothérapie adjuvante d'une durée de 10 ans en présence de récepteurs hormonaux semble recommandée, par un anti-aromatase pour les femmes ménopausées et pour les femmes en activité génitale la possibilité d'une adjonction d'exemestane +suppression ovarienne (patientes traitées par chimiothérapie, souvent plus jeunes).

F. Thérapies ciblées [89]

Les tumeurs à l'origine de IBC sur-expriment souvent HER2 et EGFR en raison d'une angiogenèse marquée.

Trastuzumab (Herceptine®) inhibe la voie HER2, l'adjonction en néo-adjuvante ou en adjuvant d'herceptine semblerait améliorer la survie globale dans l'IBC chez les tumeurs surexprimant HER2 [90].

Bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF.

L'étude Berverly 2 publiée en 2014 utilise lors de la chimiothérapie néo-adjuvante pour l'IBC l'adjonction de FEC, docetaxel, trastuzumab et bevacizumab et montre une DFS (disease free survival) et une OS à 3 ans de 68% et 90% respectivement [91].

Lapatinib (Tyverb®): Il s'agit d'un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2). L'utilisation du lapatinib pourrait être intéressante dans le cadre d'IBC , lorsque les tumeurs où HER2 est surexprimé, ne répondent pas à la chimiothérapie néoadjuvante par des anthracyclines, taxanes et trastuzumab [92]. Un essai de phase III pourrait encourager l'utilisation de lapatinib en première intention dans l'IBC.

G. Cellules tumorales circulantes (CTC) et IBC [93]

La présence de CTC influe de façon négative sur la PFS (progression free survival) et de survie globale dans le cancer métastatique du sein. En effet chez les patients métastatiques, la présence de moins de 5 CTC dans 7.5ml de sang périphérique améliorerait la survie, et cela indépendamment du type histologique, du statut RH et HER2, de la localisation du site métastatique ou de la date de la métastase. La présence de CTC pourrait avoir un rôle primordial dans la dissémination de la maladie dans le cancer du sein.

Une étude américaine publiée en 2015 incluait 147 patientes IBC : 77 non métastatique et 70 métastatiques [93]. On mettait en évidence en moyenne 2 CTCs [0-249] par 7.5ml de sang. La moyenne en proportion de CTC dans le groupe non métastatique et le groupe métastatique était de 1 [0-179] versus 3 [0-249] ($p<0.0001$). Les patientes avec moins de 5 CTC avaient une meilleure survie sans progression (PFS) (26.4 mois versus 10.5 mois p=0.02) et une meilleure survie globale (56.9 versus 32.7 mois p=0.03). De même avec le « cut-off » de 1 CTC. Cependant pour le groupe IBC non métastatique, on ne mettait pas de différence significative en survie globale ou PFS en fonction du nombre de CTC.

La recherche de CTC est donc principalement importante pour le pronostic des cancers du sein métastatiques. La proportion de CTC était plus basse chez les patientes non métastatiques. L'étude des CTC dans l'IBC pourrait nous informer de manière plus précise sur le phénotype de l'IBC et ainsi guider de façon optimale la thérapeutique.

H. Statines et IBC [94]

Dans une étude rétrospective de cohorte américaine publiée en 2013, chez 723 femmes, 73 avaient pris des statines (hydrophile ou lipophile), et 650 n'avaient pas ingéré de statines.

On mettait en évidence une différence significative en PFS entre l'utilisation de statine hydrophile (pravastatine, atorvastatine..) versus pas de statine (p=0.01). Les statines hydrophiles pourrait bloquer l'invasion vasculaire des cellules carcinomateuses, en bloquant l'extravasation, la transition épithélio-mésenchymateuse, et l'angiogénèse.

D'ailleurs dans l'étude précédente sur les CTCs, la proportion de plus d'une CTC était plus basse chez les patients qui étaient sous statine que les patientes ne prenant pas de statine (44% vs 73.8% p=0.005), de même pour la proportion de plus de cinq CTCs (12% vs 36.9% p=0.02). Et ceci d'autant plus chez les patientes utilisant des statines hydrophiles que des statines lipophiles.

Etude

1. Introduction

Le cancer inflammatoire mammaire ou Inflammatory Breast Cancer (IBC) pour les anglo-saxons est une entité clinico-pathologique agressive et rare. Cliniquement, il s'agit d'une mastite carcinomateuse d'évolution rapide, se traduisant par un érythème diffus siège d'une induration cutanée tendue, et d'un phénomène de peau d'orange lié au blocage lymphatique tumoral. Devant toute mastite, l'étiologie carcinomateuse doit être recherchée.

La littérature regroupe peu d'études sur le sujet et de nos jours il n'existe pas de série prospective sur le traitement de l'IBC. Actuellement la thérapeutique de référence consiste à la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, d'une chirurgie radicale et d'une radiothérapie. L'introduction de la chimiothérapie dans la prise en charge de l'IBC a permis d'améliorer la survie globale des patientes. Le contrôle locorégional apparaît également bénéfique sur la progression métastatique dans cette pathologie rapidement évolutive. Il semble clair que l'évolution du traitement vers un traitement « trimodal » joue un rôle primordial dans la bascule pronostique.

L'IBC possède un profil transcriptomique riche. Tous ces gènes et ces molécules peuvent être des cibles thérapeutiques pour l'IBC en agissant sur leurs voies de signalisation. Du fait du développement des nouvelles molécules de chimiothérapie et des thérapies ciblées, nous pouvons nous demander si la mastectomie a encore sa place dans le traitement de l'IBC au fort potentiel métastatique.

Dans notre étude effectuée à l'institut Bergonié, les schémas thérapeutiques ont évolué avec le temps. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la chirurgie sur la survie des patientes en fonction de plusieurs schémas thérapeutiques et de mettre en évidence des facteurs pronostiques pouvant influencer l'évolution de la maladie.

2. Patients, Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle analytique se déroulant au centre de lutte contre le cancer de Bordeaux, l'institut Bergonié, entre le 01 janvier 1989 et le 31 décembre 2010 étudiant des patientes traitées pour une lésion mammaire cT4dNxM0.

A. Population de l'étude

La population de l'étude regroupait les patientes âgées de moins de 70 ans, prises en charge de 1989 à 2010 au sein de l'institut pour un cancer mammaire unilatéral inflammatoire, non métastatique: classé cT4dNxM0.

Critères d'inclusion :

- patiente de moins de 70 ans
- lésion cT4d, NX,
- M0 (non métastatique): confirmé par un bilan d'extension, par radiologie thoracique, échographie hépatique ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse, +/- PET-CT
- biopsie confirmant le carcinome infiltrant mammaire
- chimiothérapie néo adjuvante

Critères d'exclusion :

- type histologique particulier dont la prise en charge thérapeutique et le pronostic diffèrent (sarcome, lymphome)
- antécédent personnel de cancer mammaire unilatéral ou controlatéral

Les patientes étaient systématiquement vues en « comité sein ». Le comité sein est une consultation pluridisciplinaire composée de trois médecins de l'institut : un oncologue, un radiothérapeute et un chirurgien. Les trois médecins examinaient la patiente et à l'issue du comité un schéma daté et signé était inclus dans le dossier médical. En fin de comité, la prise en charge thérapeutique était décidée selon les référentiels et expliquée à la patiente.

Les patientes pouvaient être incluses dans un essai clinique en cours.

En fin de chimiothérapie néo-adjuvante, les patientes étaient revues en comité pour évaluer à la réponse au traitement et programmer la suite de la prise en charge en fonction de cette réponse.

B. Recueil de données

La base "Bre" a été créée à partir de 1975 et incluait les cancers mammaires tout-venant pris en charge à l'institut, en décrivant les caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et l'évolution de ceux-ci.

Cette base nous a permis d'isoler sur la période de l'étude l'ensemble des lésions cT4 prises en charge. L'étude de chaque dossier médical a pu différencier selon les caractéristiques cliniques décrites dans le dossier médical les cT4d de tous les cT4, en se basant sur les référentiels [4] .

Les patientes cT4d avaient comme caractéristiques cliniques une tumeur mammaire inflammatoire : "mastite carcinomateuse" représentant plus d'un tiers de la surface mammaire, avec une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, le plus souvent sans tumeur palpable sous-jacente.

Les patientes ayant une ulcération, nodule de perméation, ou toute autre atteinte cutanée (cT4b) accompagnant la mastite ont été exclues (car pouvant correspondre à un T4b évolué en T4d), les cT4a (extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral) et cT4c (a+b) ont été également exclues.

Nous avons répertorié pour chaque patiente atteinte d'une mastite carcinomateuse cT4d les éléments suivants :

- *les caractéristiques de la patiente* : son âge, son statut hormonal, la prise ou non d'un traitement hormonal substitutif, les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du sein.

- *les caractéristiques de la tumeur* :
    - clinique : localisation, palpation si tumeur palpable avec taille tumorale, gradient thermique, induration, aspect (érythème, œdème, ulcération, peau

d'orange, déformation, rétraction..), statut ganglionnaire (axillaire, sus claviculaire, chaine mammaire interne homolatéral)

- histologique : une biopsie, type drill biopsie, micro ou macrobiospie était effectuée. Celle-ci était guidée par la masse, et en l'absence de masse la biopsie était effectuée sous la plaque aérolo-mamelonnaire. On décrivait le type histologique (selon la classification « The World Health Organization »), le grade de SBR (Scarff Bloom and Richardson), la présence ou non de récepteurs hormonaux (techniques standards selon DCC : dextran coated charcoal, immunohistochimie à partir de l'année 1996) : un taux supérieur à 10% était considéré comme positif, statut HER2 (à partir de l'année 2001), emboles, Mib1 (à partir de 2005).
- les caractéristiques mammographiques n'ont pas fait l'objet de cette analyse.

- *la séquence thérapeutique* :

• Le type de chimiothérapie néo-adjuvante était répertorié avec entre autres, le type de molécule et le nombre de cures.

On peut diviser le type de molécules utilisées en deux périodes :

- avant 2001 une association à base d'anthracyclines était prescrite,
- après 2001 on utilisait une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes. (annexe 1)

La réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante était décrite en s'appuyant sur les critères OMS [63]:

- complète si les signes inflammatoires et cliniques initiaux avaient totalement disparus
- partielle si on mettait en évidence une régression d'au moins 50% de la surface tumorale
- stabilité ou progression : pas de différence avec l'aspect clinique initial, augmentation des lésions, apparition de nouvelles lésions.

Les critères RECIST [64](annexe 2) étaient difficiles à évaluer étant donné qu'ils exigeaient une précision de critère de taille, notamment de diamètre tumoral, qui peut être difficile à évaluer dans une mastite carcinomateuse.

- La chirurgie, quatre schémas chirurgicaux différents ont été réalisés dans l'étude :
    - Une mastectomie radicale modifiée associée à un curage axillaire (niveau I et II de Berg)
    - Une mastectomie simple si la patiente avait bénéficié d'une irradiation axillaire de 64 Gray
    - Un curage axillaire en cas de radiothérapie exclusive (mammaire, CMI et susclaviculaire) sans irradiation axillaire
    - Un traitement conservateur consistant en exérèse mammaire partielle et à un curage axillaire

- La radiothérapie, les topographies et doses d'irradiation variaient en fonction du schéma thérapeutique :
    - Radiothérapie du sein
        - exclusive à la dose de 74 grays sur le sein
        - à la dose 50 gray sur la paroi avant ou après mastectomie
        - Une sur-impression de 10 à 16 gray était effectuée après une chirurgie conservatrice, et pouvait également être réalisée sur la cicatrice de mastectomie en fonction de l'appréciation du radiothérapeute.
    - Radiothérapie des aires ganglionnaires
        - 50 gray au niveau des aires ganglionnaire sus/sous claviculaire, chaine mammaire interne
        - 50 gray sur l'aire ganglionnaire axillaire, et jusqu'à 64 gray dans le cas où les patients n'avaient pas de curage axillaire

- +/- L'hormonothérapie en fonction de la présence de récepteurs hormonaux qui consistait en
    - Un antiestrogène (Tamoxifène)
    - Un anti-aromatase (Anastrozole, Létrozole ou Exemestane)
    - L'association des deux (schéma séquentiel)
    - +/- une castration chimique par agoniste de la LHRH

- +/- Les biothérapies ciblées en fonction du statut HER2 : Trastuzumab

- *la surveillance :* En fin de traitement les patientes étaient revues régulièrement en consultation de surveillance, de façon bi ou tri annuelle les 5 premières années puis de façon annuelle par la suite.

L'enregistrement au niveau de la base de données était le suivant :

- survie sans cancer
- récidive locorégionale
- date et survenue de métastase(s), type de métastase(s), traitement de(s) métastase(s)
- le décès
- les perdus de vue

C. Objectif de l'étude

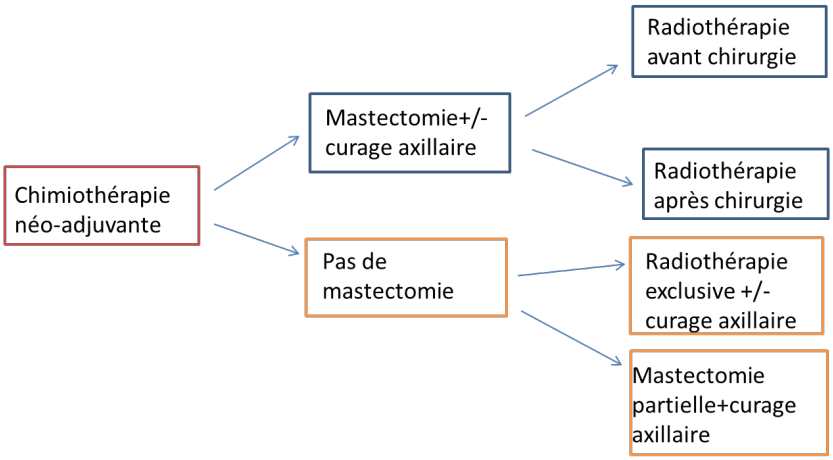
Nous avons scindé la population en deux groupes de traitement : «mastectomie» versus «pas de mastectomie», chaque groupe ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Dans le groupe mastectomie, la radiothérapie a été effectuée avant ou après la chirurgie. Dans le groupe sein conservé, les patientes ont pu être traitées par irradiation exclusive (74 Gray) associée à un curage axillaire en cas d'absence d'irradiation axillaire ou par traitement conservateur (exérèse mammaire partielle et curage axillaire).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale (SG), la survie sans rechute (SSR) et la survie sans métastase (SSM) [95]. Nous avons étudié également un EFS (event free survival) correspondant à la survie sans rechute locale ou contrôle local (LC: local control). L'ensemble de ces paramètres sera analysé sur les deux groupes de traitement puis sur les quatre sous-groupes de traitement (chirurgie conservatrice, radiothérapie exclusive, mastectomie+ radiothérapie, radiothérapie+mastectomie).

L'objectif secondaire est d'étudier l'existence de facteurs pronostiques pouvant influencer la survie globale, sans récidive, sans métastase et sans rechute locale en fonction des différents sous-groupes de traitement

Schéma 1 : Diagramme de l'étude rétrospective



D. Méthode statistique

Pour l'analyse descriptive de la population, les variables qualitatives sont représentées en termes d'effectifs et de pourcentages, les variables quantitatives en termes de médianes, minimum, maximum. La comparaison de nos deux groupes de prise en charge puis des quatre sous-groupes a été réalisée pour les variables qualitatives par le test du Chi_2 ou le test de Fisher lorsque les effectifs le justifiaient, les variables quantitatives par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Le recul est calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversé.

Quatre analyses pronostiques ont été réalisées : la survie globale (SG), la survie sans rechute (SSR), la survie sans métastase (SSM), et le contrôle local (CL). Pour ces quatre analyses, la date d'origine pour le calcul des délais est la date du diagnostic histologique. Les trois premiers « end Point » sont définis selon l'American Society of clinical oncology [95] (tableau 1), à savoir pour la SG (=OS) tous les décès quelle qu'en soit la cause, pour la SSR (=RFI) ce sont les métastases, les décès liés au cancer ainsi que les rechutes locales et régionales homolatérales pour la SSM (=DRFI) tous les sites de métastases définies par l'UICC ainsi que les décès liés au cancer, pour le contrôle local seules les rechutes infiltrantes au niveau du sein homolatéral ont été considérées comme des événements, y compris les rechutes sur cicatrice de mastectomie [96].

Tableau 1 Définitions standard de "end point" selon l'American Society of clinical oncology

Table 2. Proposed Standardized Definitions for Breast Cancer Clinical Trial End Points in the Adjuvant Setting

End Point	Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrence	Local/Regional Invasive Recurrence	Distant Recurrence*	Death From Breast Cancer	Death From Nonbreast Cancer Cause	Death From Unknown Cause	Invasive Contralateral Breast Cancer†	Ipsilateral DCIS	Contralateral DCIS	Second Primary Invasive Cancer (nonbreast)‡
OS				X	X	X				
DFS-DCIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IDFS	X	X	X	X	X	X	X			X
DDFS			X	X	X	X				X
DRFS			X	X	X	X				
RFS	X	X	X	X	X	X				
Recurrence-free interval§	X	X	X	X						
Breast cancer-free interval	X	X	X	X			X	X	X	
Distant recurrence-free interval			X	X						

NOTE: Lobular carcinoma in situ is not included as an event in these definitions as is it not generally considered to be a direct precursor of breast cancer.
Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; OS, overall survival; DFS-DCIS, disease-free survival-ductal carcinoma in situ; IDFS, invasive disease-free survival-invasive; DDFS, distant disease-free survival; DRFS, distant relapse-free survival; RFS, recurrence-free survival.
*Site of first metastasis also should be reported, using the appropriate common data element term.
†The term "contralateral invasive breast cancer" is preferred to "second primary breast cancer," as it is less ambiguous. Ipsilateral invasive breast cancers are presumed to be a recurrence.
‡Second nonbreast primary cancers should not include squamous or basal cell skin cancers, or new in situ carcinomas of any site.
§"Interval" signifies time from random assignment or registration to event.

Les probabilités ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier, les analyses univariées ont été réalisées par un modèle de Cox après vérification de la proportionnalité par la méthode des résidus, dans les cas où une non proportionnalité était mise en évidence l'interaction temps*variable a été mise dans le modèle, pour plus de lisibilité les HR (hazard ratio) reportés ont été calculés à 5 ans.

Tous les facteurs avec $p<0.20$ ont été testés en multivarié par modèle de Cox en pas à pas descendant manuel. On retenait comme différence significative $p\leq0.05$.

Toutes les analyses ont été faites avec le logiciel SAS version 9.3 et les courbes avec le logiciel STATA version 11.2.

3. Résultats

A. Population de l'étude

Sur la période de l'étude, du premier janvier 1989 au 31 décembre 2010, 10735 patientes ont été traitées à l'institut Bergonié pour un premier cancer mammaire infiltrant tous stades confondus.

On comptait 8005 femmes âgées de moins de 70 ans et porteuses d'un *cancer* du sein infiltrant, parmi ces patientes, 375 étaient classées T4NxMx (4.68%) dont 174 patientes cT4dNxMo (2.17%).

Sur les 174 patientes pouvant participer à notre étude, 23 patientes ont été exclues :

- deux patientes avaient un antécédent de cancer mammaire antérieur
- trois patientes pour un type anatomo-pathologique particulier : deux lymphomes, et un sarcome.
- quinze patientes ont été exclues en raison de la présence de lésions cutanées à type de nodules de perméation et/ou ulcération associées à la mastite (c T4d secondaire à un T4b).
- trois patientes n'ont pas bénéficié de chimiothérapie première, dans 2 cas la chimiothérapie était contre-indiquée, dans le troisième cas la raison n'a pas été retrouvée dans le dossier.

La série d'étude comportait donc 151 femmes traitées pour un carcinome mammaire cT4dNxMo de moins de 70 ans sans antécédent de cancer mammaire, et prises en charge par chimiothérapie première.

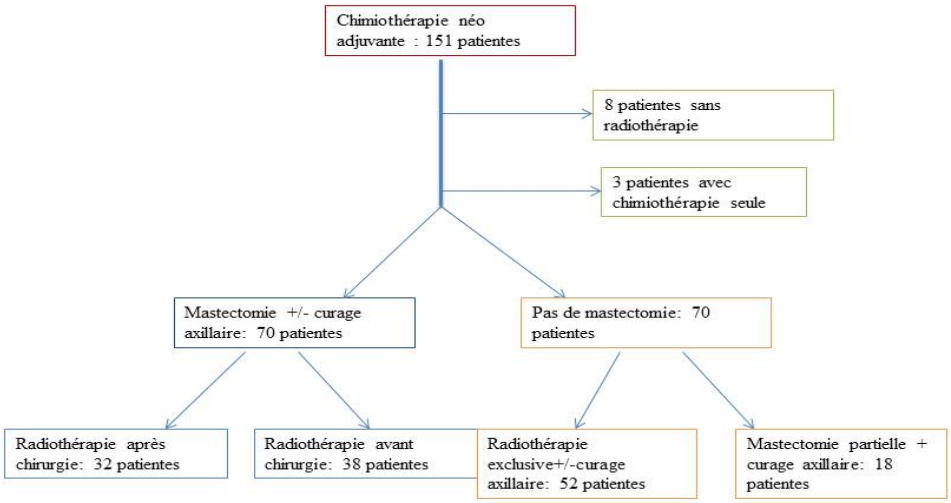
- 70 patientes dans le groupe « mastectomie »
    - Mastectomie et curage axillaire : n=65, mastectomie simple et radiothérapie axillaire n= 5
    - 38 patientes avaient la radiothérapie avant la chirurgie.
    - 32 patientes avaient la radiothérapie après la chirurgie.
- 70 patientes dans le groupe « pas de mastectomie » :
    - 56 patientes avaient une radiothérapie exclusive

    - 14 patientes bénéficiaient d'une mastectomie partielle associée à un curage axillaire
- 3 patientes avaient une chimiothérapie seule : deux patientes en raison d'une évolution métastatique rapide de la maladie, et une patiente en raison d'un refus de tout traitement locorégional
- 8 patientes avaient eu une mastectomie et curage axillaire sans radiothérapie : dans sept cas, l'absence de radiothérapie n'était pas documentée de façon précise dans le dossier (toxicité importante, obésité de certaines patientes), et dans un cas en raison d'un décès rapide.

Nous avons décidé d'exclure de l'analyse les 3 patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule et les huit patientes n'ayant pas eu de radiothérapie en raison d'effectifs restreints pour ces schémas thérapeutiques pouvant biaiser l'analyse.

Au total, notre population analysée était constituée de 140 patientes traitées pour un premier carcinome mammaire classé T4d Nx M0 par schéma tri-modal associant une chimiothérapie néo-adjuvante (CNA), associée à une radiothérapie (RTH) et une chirurgie (Chir) et plus ou moins à une hormonothérapie (HT) et à une biothérapie.

Schéma 2 : diagramme des flux des patientes



Caractéristiques initiales des 140 patientes analysées:

Les patientes étaient âgées de 29 à 69 ans et l'âge médian de la population était de 51 ans.

Le recul médian total était de 156 mois (13 ans), de 136 mois pour le groupe « mastectomie » et de 157 mois pour le groupe « pas de mastectomie ». L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau n°1 et l'annexe 3.

Les deux groupes de traitement étaient globalement comparables, cependant on notait une différence significative au niveau de l'âge, de l'activité génitale, de la présence d'antécédents familiaux et de la réponse à la chimiothérapie (tableau 1).

Tableau 2 Caractéristiques initiales des patientes

	Mastectomie n=70 (%)	**Pas de mastectomie** n=70 (%)	**Total** n=140(%)	**Test chi_2** *Fisher**wilcoxon
Age (an)				
Mediane [min-max]	46 [29-69]	55.5 [29-69]	51 [29-69]	
≤40 ans	23 (32.9%)	7 (10%)	30 (21.4%)	
41-55ans	27 (38.6%)	28 (40%)	55 (39.3%)	**p=0.002**
›55 ans	20 (28.6%)	35 (50%)	55 (39.3%)	
Statut génital				
Activité génitale	41 (58,6%)	25 (35.7%)	66 (47.1%)	
Ménopause	27 (38.6)	44 (62.9%)	71 (50.7%)	**p=0.005**
NP	2 (2.8%)	1 (1.4%)	3 (2.1%)	
Antécédents familiaux				
≥1	21 (30%)	8 (11.4%)	29 (20.7%)	
Non	42 (60%)	51 (72.9%)	93 (66.4%)	**p=0,003**
NP	7 (10%)	11 (15.7%)	18 (12.9%)	
Tumeur palpable				
Oui	58 (82.9%)	56 (80%)	114 (81.4%)	p=0,7
Non	12 (17.1%)	14 (20%)	26 (18.6%)	
Diamètre clinique tumoral (cm) [min-max]				
Petit diamètre	70 [25-150]	60 [22-150]	60 [22-150]	**p=0,06
Grand diamètre	80 [35-150]	65 [22-150]	70 [22-150]	**p=0,11
Statut ganglionnaire cN				
N0	12 (17.1%)	28 (20%)		p=0.4
≥N1	58 (82.9%)	112 (80%)		
Biopsie				
Type histologique				
CCI	68 (97.1%)	65 (92.9%)	133 (95%)	
CLI	2 (2.9%)	3 (4.3%)	5 (3.6%)	*p=0,68
NP	0 (0%)	2 (2.8%)	2 (1.4%)	
Grade histologique				
I ou II	36 (51.4%)	31 (44.3%)	67 (47.9%)	
III	25 (35.7%)	25 (35.7%)	50 (35.7%)	p=0.69
NP	9 (12.9%)	14 (20%)	23 16.4%)	
RH				
Positifs	32 (45.7%)	23 (32.9%)	55 (39.3%)	
Négatifs	33 (47.1%)	31 (44.3%)	64 (45.7%)	p=0.47
NP	5 (7.2%)	17 (22.8%)	21 (15%)	
HER 2				
+/++	12 (17.1%)	3 (4.3%)	15 (10.7%)	
+++	12 (17.1%)	2 (2.9%)	14 (10%)	*p=0.53
NP	46 (65.8%)	65 (92.8%)	111 (79.3%)	
CNA				
Type de molécule				
Anthracyclines	53 (75.7%)	54 (77.1%)	107 (76.4%)	p=0.87
Anthracyclines+taxanes	13 (18.6%)	11 (15.7%)	24 (17.1%)	
Autres	4 (5.7%)	5 (7.1%)	9 (6.5%)	
Réponse clinique				
Complète	3 (4.3%)	15 (21.4%)	18 (12.9%)	
Partielle	52 (74.3%)	45 (64.3%)	97 (69.3%)	**p=0.008**
Stable/progression	15 (21.4%)	10 (14.3%)	25 (17.9%)	

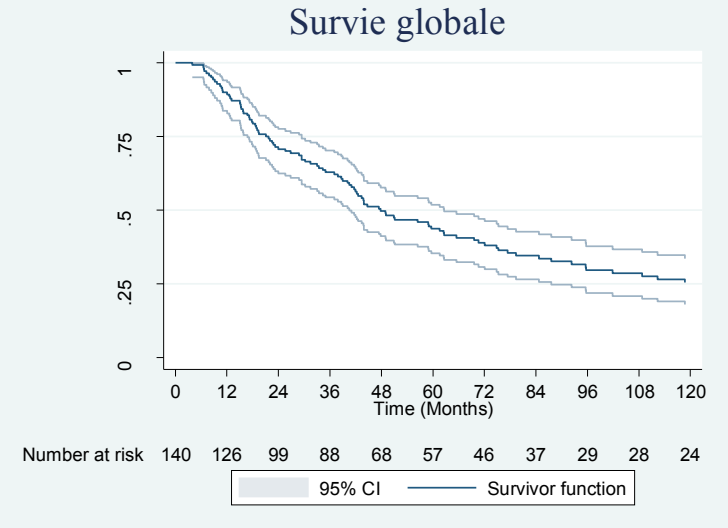
Les caractéristiques de schéma thérapeutique pour la population globale sont en annexe 3. La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante pour les quatre sous-groupes est détaillée dans le tableau 3.

Tableau 3: Réponse CNA pour les 4 sous-groupes

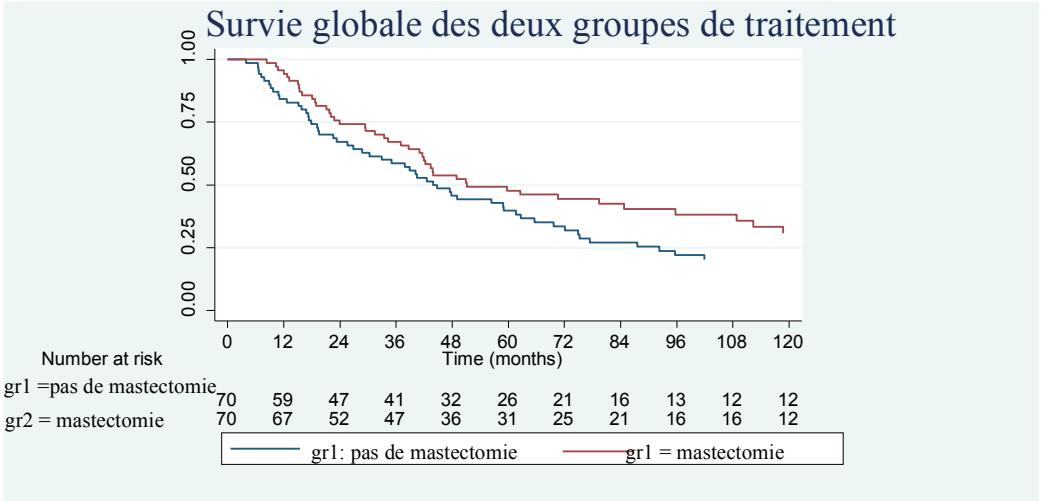
	Réponse complète	Réponse partielle	Réponse stable/progression	Total
MCA+RTH	3	28	1	32
MP	1	12	1	14
RTH exclusive	14	33	9	56
RTH+MCA	0	24	14	38

B. Analyse de la survie globale (SG)

L'analyse en survie globale (SG) sur l'ensemble de la population montrait une survie à 5 ans de 43.7% [35.3-51.8].



On ne notait pas de différence significative en termes d'SG entre le groupe « mastectomie » versus « pas de mastectomie ». La SG à 5 ans était de 47.8% [35.6 ; 59.0] pour le groupe « mastectomie » et de 39.8% [28.3 ; 51.0] pour le groupe « pas de mastectomie » (p=0.18).

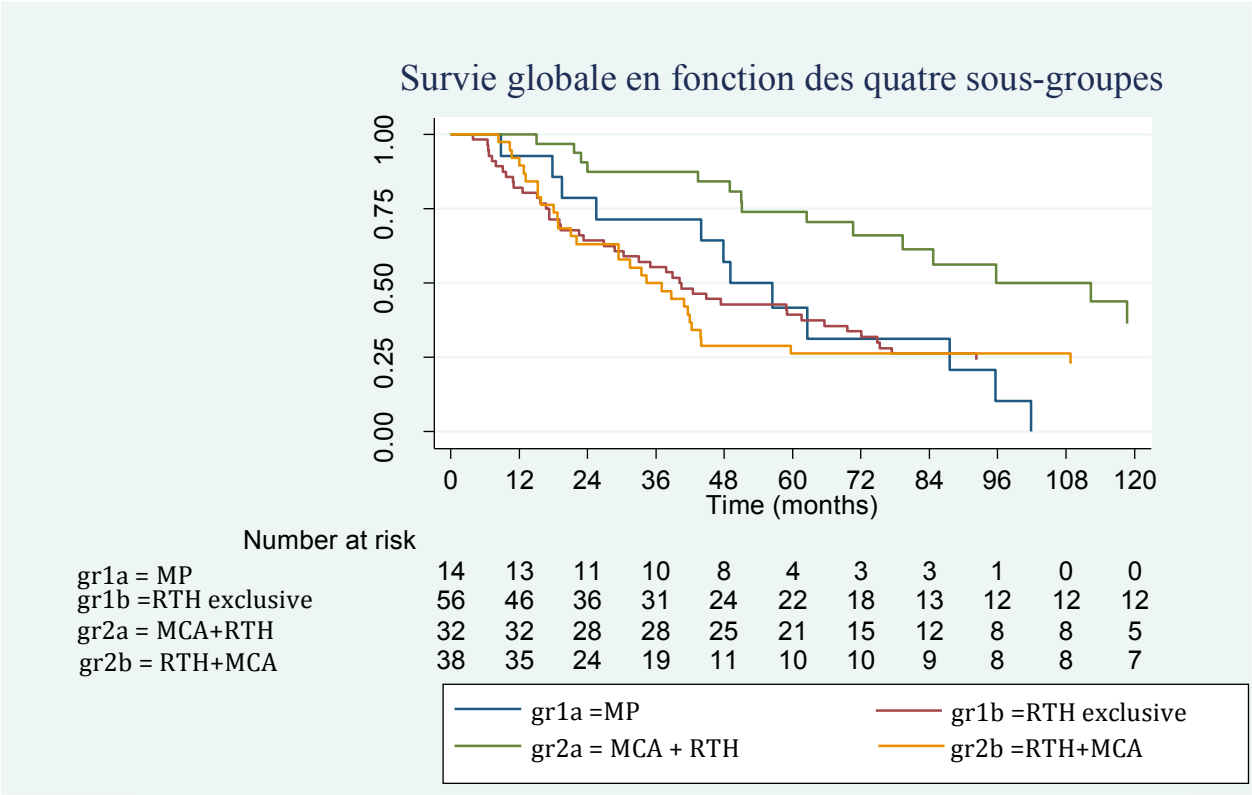


En analyse univariée, on notait une différence significative entre les quatre sous-groupes de traitement (p=0.0003). En particulier entre les deux sous-groupes « mastectomie » : si la radiothérapie était effectuée après la mastectomie la SG était meilleure que si celle-ci était *effectuée* avant la mastectomie (p=0.0002). La SG du groupe CNA+MCA+RTH est meilleure et de façon significative que celle du sous-groupe la radiothérapie exclusive (p=0.0002). Cette

différence significative en survie globale dans les quatre sous-groupes était confirmée en analyse multivariée (p=0.02).

Tableau 4: Survie globale en fonction des 4 sous-groupes de traitement

	OS 5 ans % [IC 95]	Médiane de survie en mois [IC 95 %]
MCA + RTH	74.0 [54.7-86.1]	112.3 [70.6-186.9]
MP	41.7 [16.4-65.4]	NP
RTH exclusive	39.3 [26.6-51.7]	40.3 [26.9- 61.6]
RTH + MCA	26.3 [13.7-40.8]	35.7 [21.1-42.3]



En analyse univariée, on notait une différence significative en termes de SG pour trois facteurs : le statut ganglionnaire initial clinique (p=0.02), la présence de récepteurs hormonaux (p=0.0005), et la réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante (p‹0.0001). On ne mettait pas en évidence de différence significative en ce qui concerne l'âge, le statut génital, le grade tumoral, le type de chimiothérapie néoadjuvante (anthracyclines seules

versus anthracyclines+taxanes). Cette différence était confirmée en analyse multivariée pour la présence de RH (p=0.0005) et pour la réponse à la CNA (p‹0.0001).

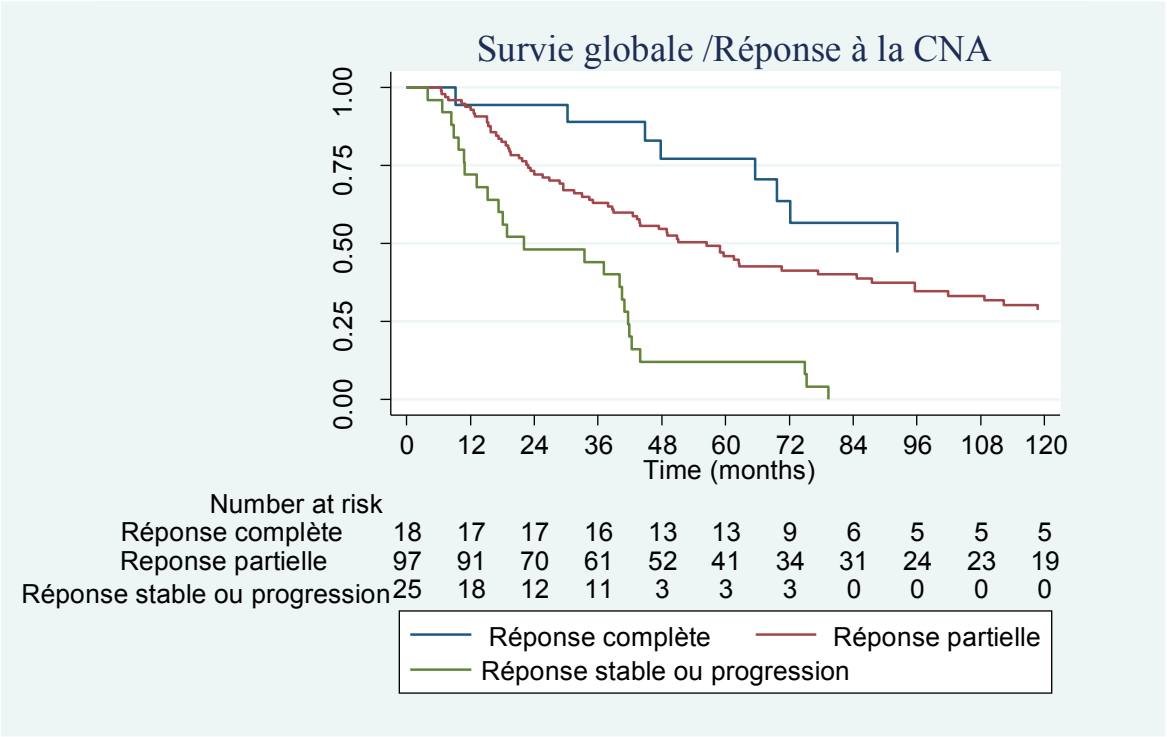


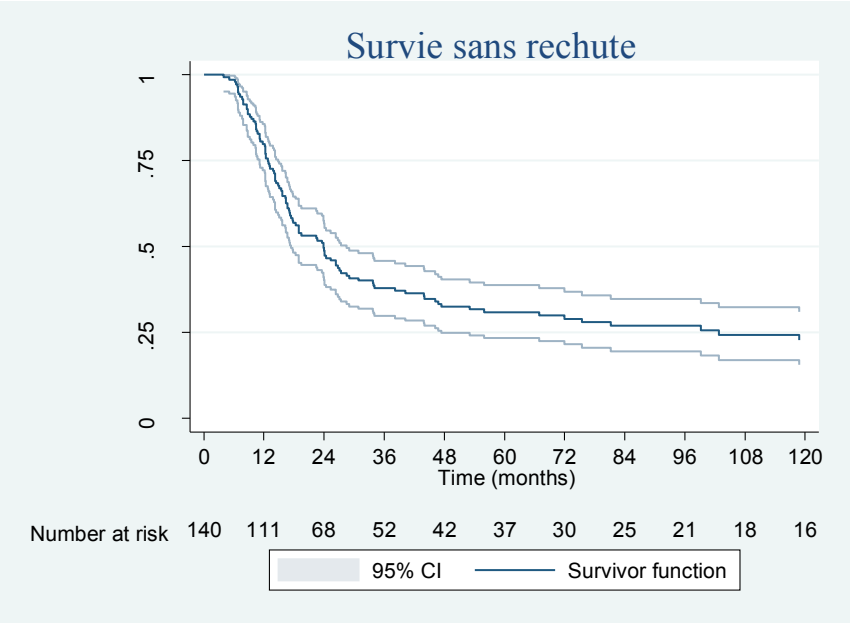
Tableau 5 : Analyse univariée et multivariée pour la survie globale

	Univarié				**Multivarié**			
	P wald	HR	[IC95%]		P wald	HR	[IC95%]	
Deux groupes de traitement : REF « pas de mastectomie »								
« Mastectomie »	0.2	0.8	[0.5	1.1]				
Quatre sous-groupes de traitement : REF CNA+MCA+RTH	0.0003				**0.02**			
MP	0.6	1.5	[0.3	7]	0.8	1.2	[0.2	6.5]
Radiothérapie exclusive	0.0002	6.1	[2.3	16]	0.005	4.6	[1.6	13.1]
CNA+RTH+MCA	0.0002	6.7	[2.4	18.4]	0.03	3.4	[1.1	10.2]
Age : REF 41-55 ans	0.6							
≤40ans	0.4	1.2	[0.7	2]				
>55ans	0.5	1.2	[0.8	1.8]				
Statut génital : REF activité génitale								
Ménopause	1	1	[0.7	1.5]				
RH REF Positifs**								
RH négatifs	0.0005	3.4	[1.7	6.9]	**0.0005**	3.6	[1.8	7.4]
Grade histologique : REF grade I ou II								
Grade III	0.6	1.1	[0.7	1.7]				
N clinique : REF N0**								
N1 ou N2 ou N3	0.02	1.8	[1.1	3]	0.7			
Type CNA : REF Anthracyclines	0.5							
Anthracyclines+ taxanes	0.2	0.7	[0.4	1.2]				
Autres	1	1	[0.5	2.1]				
Réponse clinique CNA REF Réponse complète	<0.0001				**<0.0001**			
Réponse partielle	0.04	2.2	[1.05	4.6]	0.01	3	[1.2	7.3]
Stable ou Prog	<0.0001	6.6	[2.9	14.9]	<0.0001	9.8	[3.5	27.3]

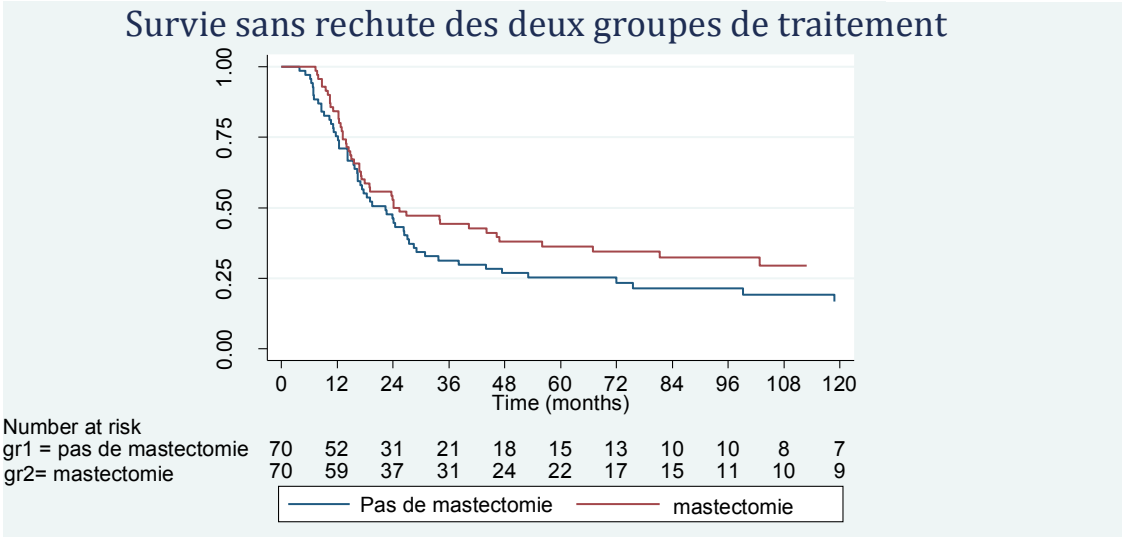
*** facteur dont la non proportionnalité a été mise en évidence et donc introduction de l'interaction avec le temps et calcul des HR à 5 ans.*

C. Analyse de la survie sans rechute (SSR)

L'analyse en survie sans rechute (SSR) sur la population globale montrait une SSR à 5 ans de 30.9 [23.3 ; 38.8] et à 10 ans de 22.9 [15.6 ; 31.0].



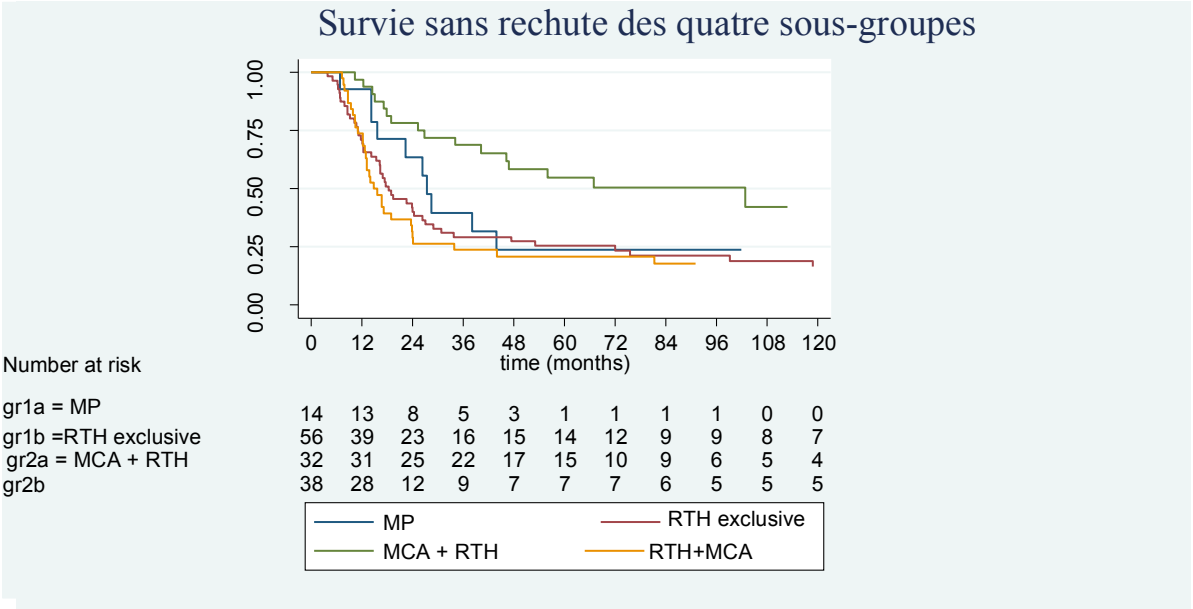
De même que pour l'SG on ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement en termes de SSR. Pour le groupe « mastectomie » la SSR à 5 ans était de 36.3% [25.1-47.6] vs 25.2% [15.6 -36.0] pour le groupe « pas de mastectomie » (p=0.11).



En analyse univariée, on notait une différence significative entre les quatre sous-groupes de traitement (p=0.003), en particulier entre les deux sous-groupes « mastectomie » : si la radiothérapie était effectuée après la mastectomie la SSR était meilleure que si celle-ci était effectuée avant la mastectomie (p=0.0004), ainsi qu'entre le schéma CNA+MCA+RTH et la radiothérapie exclusive (p=0.001). Cette différence significative de SSR entre les quatre sous-groupes était confirmée en analyse multivariée (p=0.01).

Tableau 6 : Survie sans rechute dans les quatre sous-groupes

	SSR à 5 ans % [IC 95 %]	Médiane de survie en mois [IC 95 %]
MCA+RTH	54.8 [35.7-70.4]	102.8 [34.1-NC]
MP	23.8 [5.8-48.5]	27.4 [14.2-43.9]
RTH exclusive	25.5 [14.9-37.5]	18.3 [14.3-26.3]
RTH+MCA	20.7 [9.6-34.8]	15.2 [12.7-23.6]



En analyse univariée, on notait une différence significative en termes de survie sans rechute pour trois facteurs : le statut ganglionnaire initial clinique (p=0.0003), la présence de récepteurs hormonaux (p=0.0004), et la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante (p‹0.0001). On ne mettait pas en évidence de différence significative en ce qui concerne l'âge,

le statut génital, le grade tumoral, le type de chimiothérapie néoadjuvante (anthracyclines seules versus anthracyclines+taxanes). Cette différence significative était confirmée en analyse multivariée pour les trois mêmes facteurs.

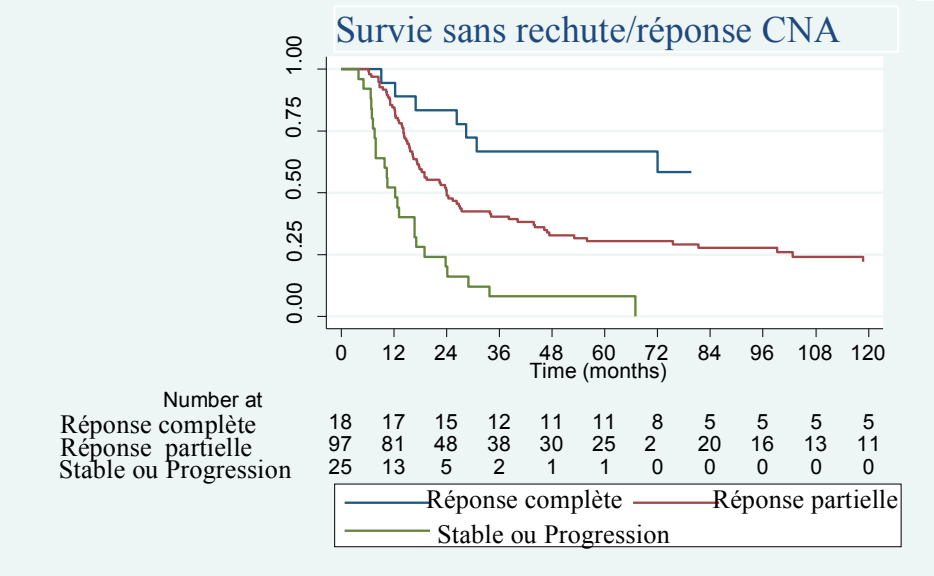


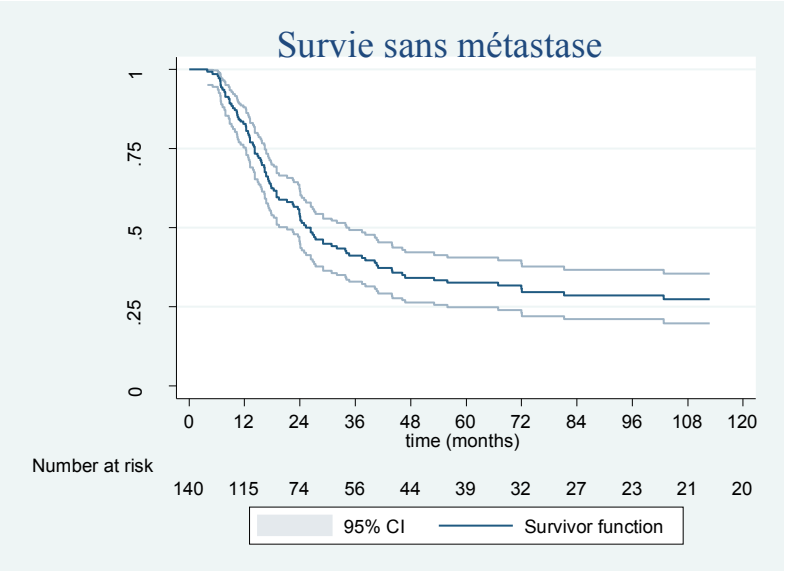
Tableau 7 : Analyse univariée et multivarié en survie sans rechute

	Univarié				Multivarié			
	p Wald	HR	[IC95%]		p Wald	HR	[IC95%]	
Deux groupes de traitement : REF « pas de mastectomie »								
« mastectomie »	0.1	0.7	[0.5	1.1]				
Quatre sous-groupes de traitement : REF MCA+RTH	0.003				**0.01**			
MP	0.09	2	[0.9	4.4]	0.12	2	[0.8	4.6]
RTH exclusive	0.001	2.6	[1.5	4.6]	0.001	2.9	[1.5	5.5]
RTH+MCA	0.0004	3	[1.6	5.4]	0.007	2.4	[1.3	4.7]
Age : REF 41-55 ans	0.7							
<=40ans	0.7	1.1	[0.7	1.8]				
>55ans	0.6	0.9	[0.6	1.4]				
Statut génital : REF Activité génitale								
Ménopause	0.9	1	[0.6	1.4]				
RH REF Positif**								
RH négatif	0.0004	3.4	[1.7	6.6]	**<0.0001**	3.9	[2	7.6]
Grade histologique : REF grade I ou II								
Grade III	0.9	1	[0.7	1.6]				
N clinique : REF N0**								
N1ou N2 ou N3	0.0003	4.2	[1.9	9.3]	**0.002**	4.8	[1.8	12.9]
Type CNA : REF Anthracyclines**	0.06				0.4			
Anthracyclines+taxane	0.02	0.4	[0.2	0.9]				
Autres	0.6	0.8	[0.3	2.1]				
Réponse clinique CNA REF : Réponse complète	<.0001				**<0.0001**			
Réponse partielle	0.02	2.4	[1.2	5]	0.003	4.2	[1.6	10.8]
Stable ou Prog	<.0001	6.9	[3	15.7]	<0.0001	10.5	[3.7	30.4]

** *facteur dont la non proportionnalité a été mise en évidence et donc introduction de l'interaction avec le temps et calcul des HR à 5 ans.*

D. Analyse de la survie sans métastase (SSM)

La survie sans métastase (SSM) à 5 ans dans la population globale était de 32.6 % [24.8 ; 40.6].



On ne notait pas de différence significative en termes de SSM entre le groupe « mastectomie » versus « pas de mastectomie ». La SSM à 5 ans était de 36.9% [25.5 ; 48.3] pour le groupe « mastectomie » et de 28.2% [18.1 ; 39.1] pour le groupe « pas de mastectomie ».

En analyse univariée, on notait une différence significative entre les quatre sous-groupes de traitement (p=0.0093), en particulier entre les deux sous-groupes « mastectomie ». Si la radiothérapie était effectuée après la mastectomie la survie sans métastase était meilleure que si celle-ci était effectuée avant la mastectomie (p=0.0008). Cette différence significative n'était pas confirmée en analyse multivariée.

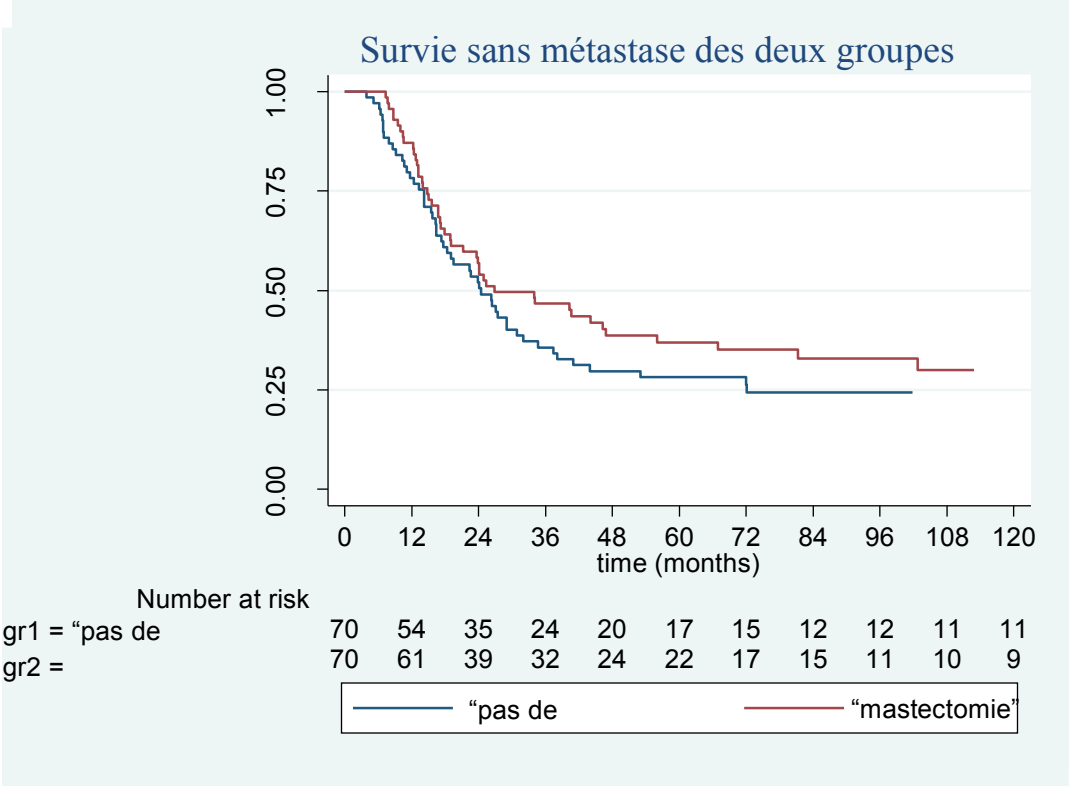
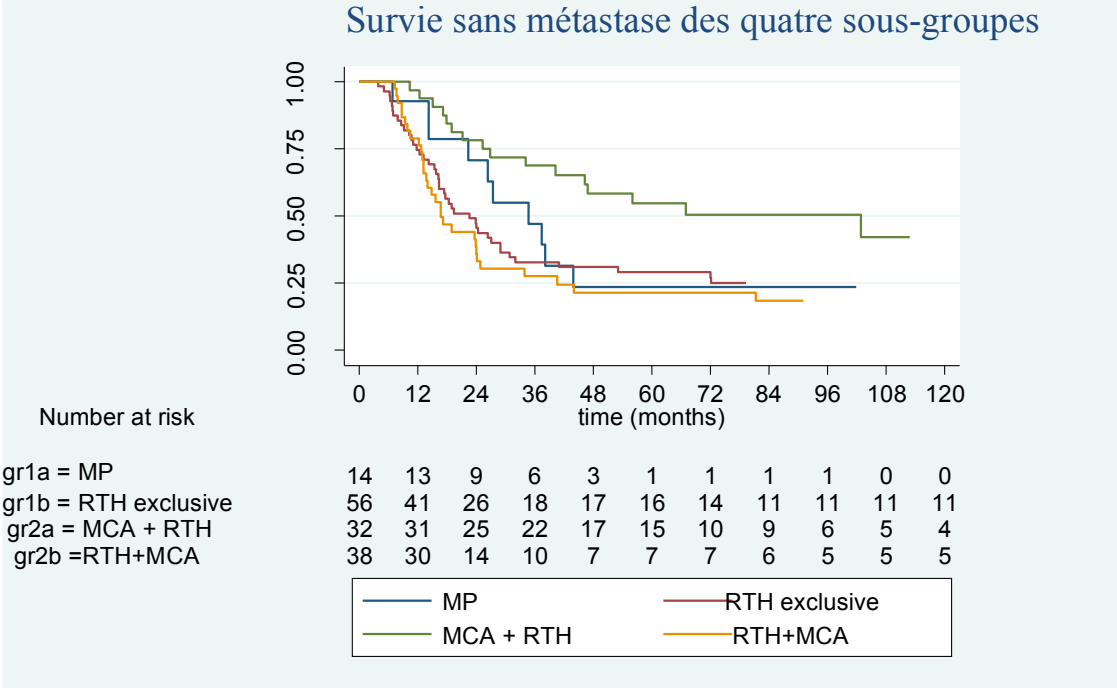


Tableau 8 : Survie sans métastase des quatre sous-groupes

	Survie sans métastase à 5 ans % [IC 95 %]	Médiane de survie en mois [IC 95 %]
MCA+RTH	54.8 [35.7-70.4]	102.8 [34.1-NC]
MP	23.6 [5.7-48.2]	34.7 [14.2- 43.9]
RTH exclusive	29.1 [17.9-41.4]	22.6 [16.2-29.0]
RTH+MCA	21.4 [9.9-36.0]	16.7 [13.2-24.1]



En analyse univariée, on notait une différence significative en termes de SSM pour trois facteurs : le statut ganglionnaire initial clinique (p=0.0017), la présence de récepteurs hormonaux (p=0.001), et la réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante (p‹0.0001). On ne mettait pas en évidence de différence significative en ce qui concerne l'âge, le statut génital, le grade tumoral, le type de chimiothérapie néoadjuvante (anthracyclines seules versus anthracyclines+taxanes). Cette différence était confirmée en analyse multivariée pour les trois mêmes paramètres.

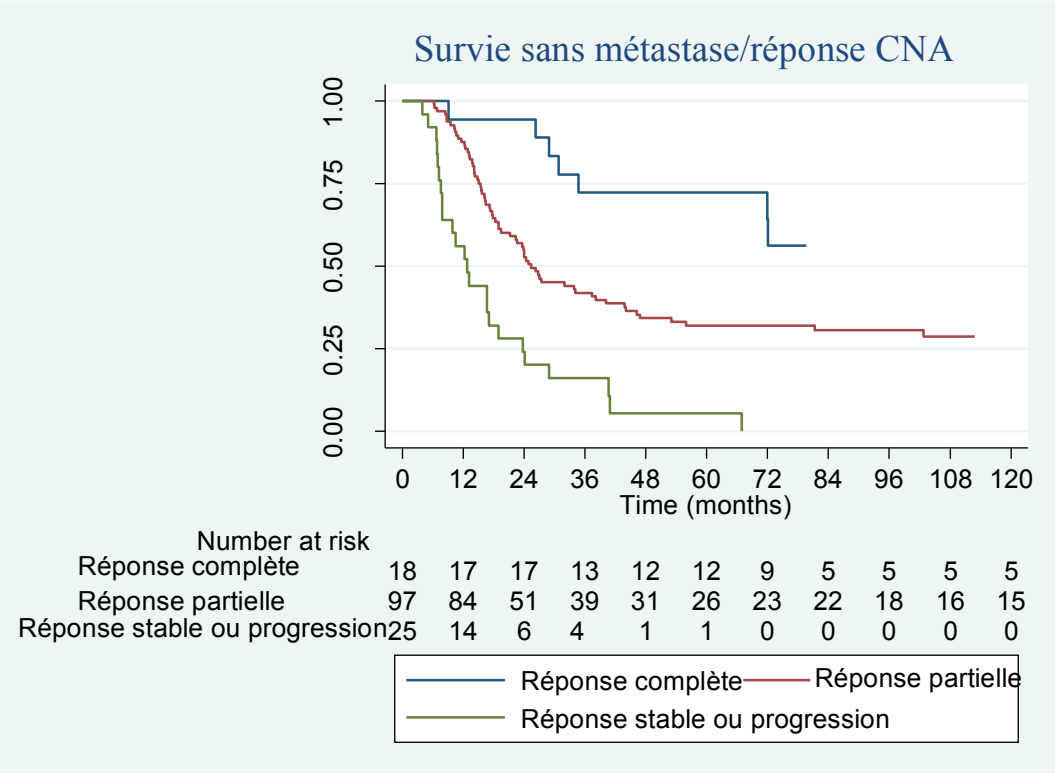

Survie sans métastase/réponse CNA
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
Time (months)
Number at risk
Réponse complète 18 17 17 13 12 12 9 5 5 5 5
Réponse partielle 97 84 51 39 31 26 23 22 18 16 15
Réponse stable ou progression 25 14 6 4 1 1 0 0 0 0 0
Réponse complète
Réponse partielle
Réponse stable ou progression

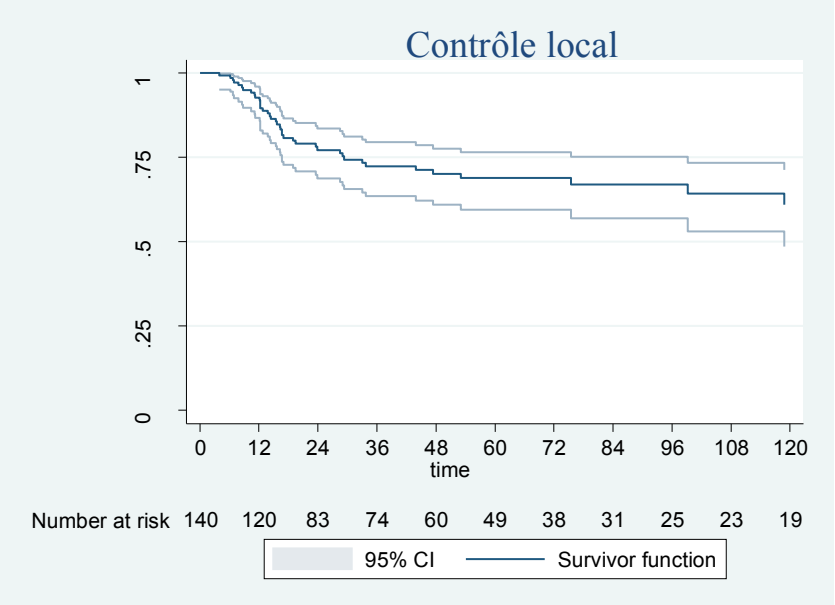
Tableau 9 : Analyse univariée et multivariée pour la survie sans métastase

	Univarié				**Multivarié**			
	p(wald)	HR	[IC95%]		p(wald)	HR	[IC95%]	
Deux groupes de traitement REF « pas de mastectomie » « Mastectomie »	0.3	0.8	[0.5	1.2]				
Quatre sous-groupes de traitement : REF CNA+MCA +RTH	0.009				0,11			
MP	0.1	1.9	[0.8	4.1]				
Radiothérapie exclusive	0.008	2.2	[1.2	3.9]				
CNA+RTH+MCA	0.0008	2.8	[1.5	5.2]				
Age : REF 41-55 ans	0.7							
≤40ans	0.9	1	[0.6	1.7]				
>55ans	0.5	0.9	[0.5	1.3]				
Statut génital : REF activité génitale								
Ménopause	0.85	1	[0.6	1.4]				
Statut RH REF Positifs**								
RH négatifs	0.001	3.4	[1.6	7]	**0.0006**	3.6	[1.7	7.3]
Grade histologique : REF grade I ou II								
Grade III	0.7	1.1	[0.7	1.7]				
N clinique : REF N0**								
N1 ou N2 ou N3	0.002	4	[1.7	9.6]	**0.04**	2.6	[1	6.8]
Type CNA : REF Anthracyclines	0.5							
Anthracyclines+ taxane	0.2	0.7	[0.4	1.2]				
Autres	0.7	0.9	[0.4	2]				
Réponse clinique CNA REF Réponse complète	<.0001				**<.0001**			
Réponse partielle	0.01	2.8	[1.3	6.1]	0.01	3.3	[1.3	8.4]
Stable ou Prog	<0.0001	7.9	[3.3	18.6]	<0.0001	10.4	[3.7	28.7]

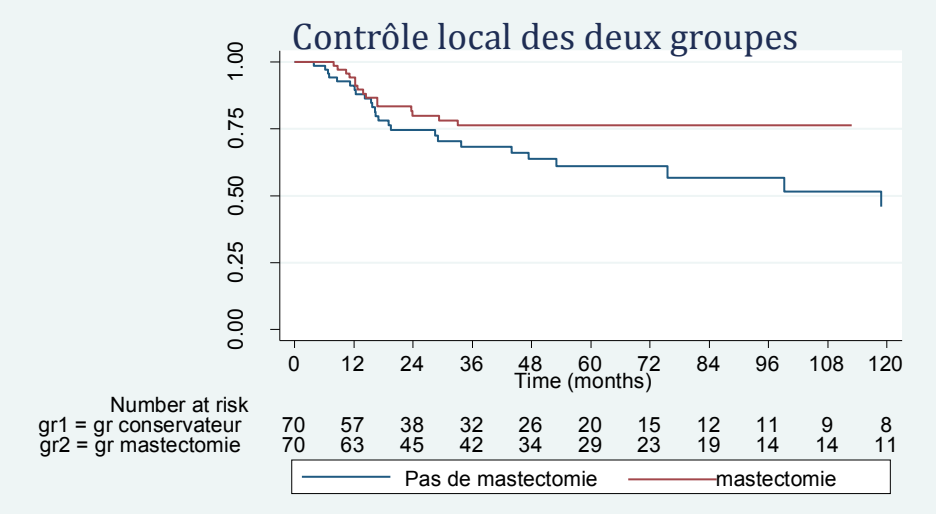
*** facteur dont la non proportionnalité a été mise en évidence et donc introduction de l'interaction avec le temps et calcul des HR à 5 ans.*

E. Analyse du contrôle local

Le contrôle local dans la série à 5 ans était de 68.9% [59.4 ; 76.5].



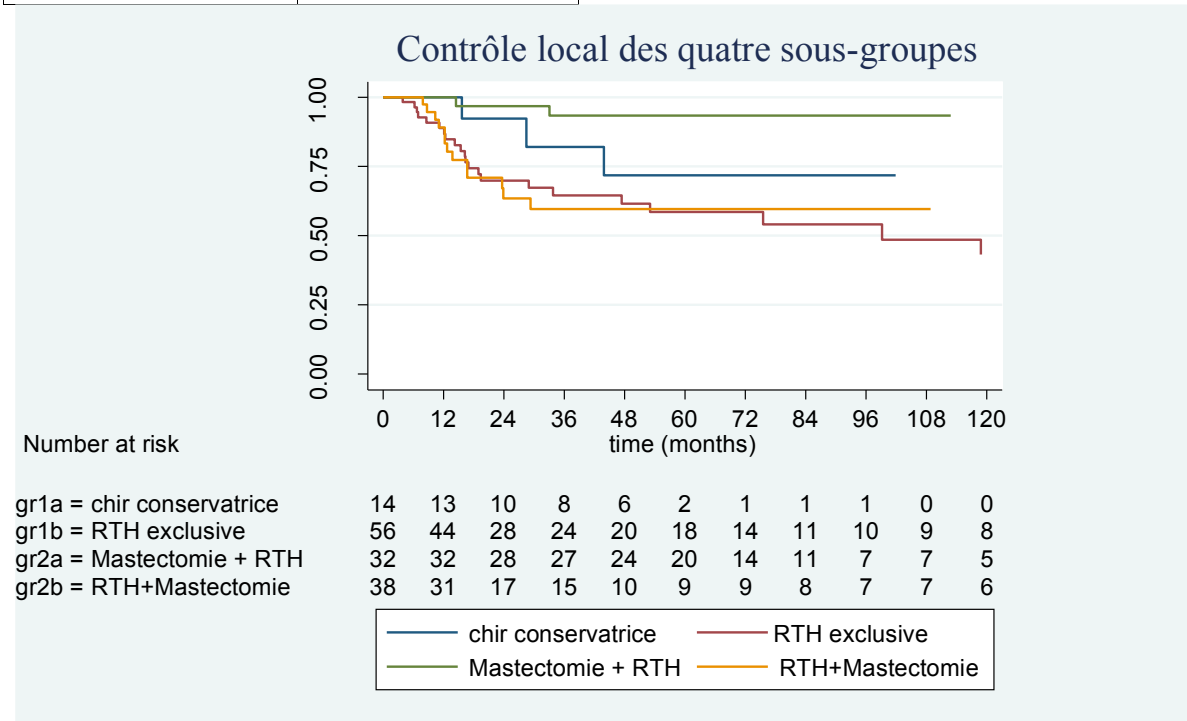
En analyse univariée et multivariée nous avons mis en évidence une différence significative entre les deux groupes de traitement en terme de contrôle local : 76.3% [63.7 ; 85.1] dans le groupe «mastectomie » (p=0.03) contre 61.1% [46.5 ; 72.8] dans le groupe « pas de mastectomie ».



En ce qui concerne l'analyse en quatre sous-groupes, on observait une différence significative pour les même groupes que pour la SG, la SSM, la SSR p=0.02). Cependant cette différence n'était pas confirmée en analyse multivariée (p=0.19).

Tableau 10 : Contrôle local des 4 sous-groupes

	CL à 5 ans % [IC 95 %]
MCA+RTH	93.4 [76.1 ; 98.3]
MP	71.8 [34.9 ; 90.1]
RTH exclusive	58.6 [42.4 ; 71.7]
RTH+MCA	59.7 [40.4 ; 74.6]



En ce qui concerne les facteurs pronostics, en analyse univariée et multivariée, le grade histologique (p=0.01), le statut ganglionnaire initial (p=0.03), et la réponse à la CNA (p=0.002) étaient significatifs sur le contrôle local.

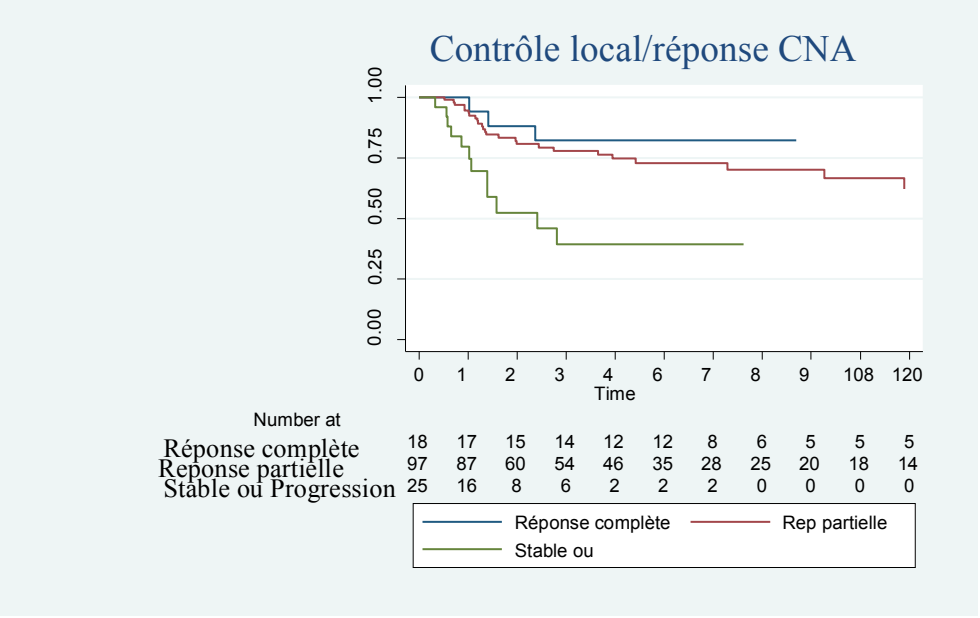


Tableau 11 : Analyse univariée et multivariée du contrôle local

	Univarié				Multivarié			
	p Wald	HR	[IC95%]		p Wald	HR	[IC95%]	
Deux groupes de traitement: ref « pas de mastectomie »								
« mastectomie »	0.03	0.5	[0.3	0.9]				
Quatre sous-groupes de traitement : REF CNA+MCA+RTH	0.02				0.19			
MP	0.1	4.4	[0.7	26.6]				
RTH exclusive	0.002	9.5	[2.2	40.3]				
RTH+MCA	0.006	8.1	[1.8	36.2]				
Age: REF 41-55 ans**	0.2							
<=40ans	0.08	4.6	[0.8	25.6]				
>55ans	0.9	1.05	[0.4	2.5]				
Statut génital : REF Activité genitale								
Menopause	0.6	1.2	[0.6	2.2]				
RH : REF Positif**								
RH négatif	0.01	0.2	[0.05	0.7]	0.10			
Grade histologique : REF grade I ou II**								
Grade III	0.03	5.1	[1.1	23.5]	**0.01**	5.5	[1.5	20.9]
N clinique : REF N0**								
N1ou N2 ou N3	0.04	3.7	[1.1	12.7]	**0.03**	25.1	[1.3	49.8]
Type CNA : REF Anthracyclines**	0.2							
Anthracyclines+taxanes	0.1	0.4	[0.1	1.27]				
Autres	0.5	1.5	[0.4	5.1]				
Réponse clinique CNA : REF : Réponse complète	0.001				**0.002**			
Réponse partielle	0.5	1.4	[0.5	4.2]	0.4	1.9	[0.4	8.1]
Réponse Stable ou Progression	0.007	4.9	[1.6	15.7]	0.01	7.4	[1.5	35.4]

*** facteur dont la non proportionnalité a été mise en évidence et donc introduction de l'interaction avec le temps et calcul des HR à 5 ans.*

4. Discussion

La mastite carcinomateuse est une pathologie anecdotique mais dont l'incidence est en augmentation. Dans notre étude la proportion des T4d s'élevait à 2.17% des patients traités à l'institut Bergonié, ce qui est comparable aux données de la littérature (1 à 6%) [5 6].
L'âge moyen de 51 ans, [5 6]et la survie globale à 5 ans à 43.7% sont en concordance avec des études publiées : une étude rétrospective américaine effectuée entre 1974 et 2005 portant sur 352 patientes montrait une survie globale à 5 ans à 46.1% et à 10 ans à 33 .7% [7], une seconde étude américaine récente (2014) à grand effectif (10197 patients) reportait une survie à 5 et 10 ans de 55.4% et 37.3% respectivement chez des patients traités par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie (mastectomie) et radiothérapie de 1998 à 2010 [8]. Notre taux de survie globale à 5 ans est légèrement inférieur aux données publiées.

Notre série est une étude rétrospective, relative à l'expérience clinique d'un centre : l'Institut Bergonié. Elle présente donc une prise en charge homogène dans les périodes temporelles en raison de son caractère unicentrique. Cependant elle comporte inévitablement les biais potentiels des séries historiques avec la modification de staging dans le temps, et des prises en charge en fonction de référentiels de traitement à une période donnée. De plus la stratégie thérapeutique est individualisée et multifactorielle : elle dépend des caractéristiques de la patiente, des caractéristiques phénotypiques de la tumeur, ainsi que de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Nous avons choisi de scinder la population en deux groupes : « mastectomie » vs « pas de mastectomie » puis en quatre sous-groupes : MP, RTH exclusive, MCA+RTH, RTH+MCA. Ce type de schéma d'étude n'a pas été décrit dans la littérature ; des études rétrospectives comparent l'impact du traitement triple (chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie curage axillaire et radiothérapie) par rapport à une population non traitée par ce standard [8 52]. Une étude rétrospective américaine de Bristol I.J et al publiée en 2008 étudiait la survie chez 256 patientes ayant bénéficié du traitement standard et 64 patientes non traitées par ce standard (traitement chirurgical premier, évolution défavorable de la pathologie), on notait une différence significative en terme de survie globale (51% vs. 24%), de survie sans métastase (47% vs. 20%), de contrôle locorégional (84% vs. 51%) ($p< 0.0001$) [52].

A propos des caractéristiques initiales des patientes, nous notions des différences significatives entre les deux groupes « mastectomie » vs « pas de mastectomie » en ce qui concerne l'âge au diagnostic (46 ans vs 55.5 ans p=0.002), le statut génital (p=0.005), les antécédents familiaux (antécédents présents plus fréquemment dans le groupe « mastectomie »p=0.003), et la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante (meilleure réponse à la CNA dans le groupe « pas de mastectomie » p=0.008). Dans l'étude citée précédemment on ne notait pas de différence entre le groupe de 192 patientes traitées par le standard et le groupe des 64 patientes en ce qui concerne l'âge et le statut hormonal. Cette différence dans notre étude peut être liée au fait que pour les patientes jeunes avec prédisposition génétique (de moins bon pronostic en général dans le cancer du sein [4]), le traitement chirurgical radical était privilégié.

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante était évaluée sur la clinique dans notre étude, et ceci en raison de la présence constante de ce paramètre dans les dossiers médicaux. Cependant, cette évaluation peut être biaisée en raison d'une possible discordance clinico-radio-anatomopathologique. Une étude rétrospective américaine de Sneige.N et al de 2001 a mis en évidence une discordance clinico-anatomopathologique dans 35% des cas [65] : l'examen clinique sous estimait la maladie résiduelle. Une étude prospective coréenne (Clifford A Hudis et al) de 2011 portant sur 43 cas met en évidence une meilleure évaluation de la maladie résiduelle après chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer localement avancé (n=19) et dans le cancer inflammatoire mammaire (n=24) par IRM comparé à la clinique, la mammographie ou à l'échographie [97].

<u>En ce qui concerne les deux groupes de traitement « mastectomie » et « pas de mastectomie »</u> nous avons mis en évidence une augmentation en termes de SG, de SSR et de SSM à 5 ans en faveur du groupe « mastectomie » (47.3%-36.3%-36.9% respectivement) versus le groupe « pas de mastectomie » (39.8%-25.2%-28.2% respectivement). Cependant cette différence n'était pas significative.

Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que le groupe « pas de mastectomie » présentait une meilleure réponse à la chimiothérapie que le groupe « mastectomie ». En effet plusieurs études confirment la valeur péjorative de la mauvaise réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'IBC [52 53], en particulier une étude prospective américaine publiée en 2014 de Hoffman H.J et al, portant sur 155 patientes mettant en évidence une influence sur la survie globale médiane de la réponse à la chimiothérapie : 10.3 ans en cas de réponse complète, 6.27 ans en cas de réponse partielle et 2.86 ans en cas de non réponse [98].

Le contrôle local quant à lui était amélioré de façon significative à 5 ans dans le groupe « mastectomie » (76.3%) versus « pas de mastectomie » (61.1%) (p=0.02). Cette différence significative a un impact clinique certain du fait du confort fonctionnel offert à la patiente en l'absence de rechute locale.

De plus, dans le cancer du sein en général, la survenue d'une récidive locale est associée à un risque métastatique 3 à 5 fois plus élevé [99], ce qui implique qu'un contrôle local optimal réduit le risque métastatique et ainsi le risque de décès. Les facteurs pronostiques de la rechute locale dans le cancer du sein sont liés aux caractéristiques histo-pathologiques de la tumeur initiale, à la taille tumorale, au statut ganglionnaire, au grade tumoral [100], à l'étendue de la rechute et au délai de survenue de la rechute (mauvais pronostic si ce délai est inférieur à 2 ans) [100] .

Une étude rétrospective Thaïlandaise de Chairat R et al publiée en 2014 portant sur 829 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique mettait en évidence une majoration de 5 à 7 fois du risque métastatique et de décès en cas de rechute locale précoce [101].

En extrapolant ces données on pourrait dans notre série en déduire que la mastectomie en améliorant le contrôle local de la maladie, améliorerait le risque métastatique également dans un contexte de néoplasie à fort risque de rechute locale.

A propos des 4 sous-groupes de traitement : MCA+RTH, RTH+MCA, RTH exclusive, MP+RTH, on notait une différence significative en termes de survie globale et de survie sans récidive: respectivement 74%-26.3%-39.3%-41.7% pour la SG (p=0.02), 54.8%-20.7%-25.5%-23.8% pour la SSR (p=0.01).

Le pronostic sombre du groupe RTH+MCA peut être lié au fait que la radiothérapie était indiquée avant la chirurgie du fait d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ne permettant donc pas une prise en charge chirurgicale .

On notait une différence significative dans les 4 sous–groupes de traitement en ce qui concerne la survie sans métastase (p=0.009) et la rechute locale (p=0.02), cette différence n'était pas confirmée en analyse multivariée (p=0.11 et p=0.19 respectivement). La survie sans rechute regroupe plus d'événements que la survie sans métastases et que la survie sans rechute locale, quand on regroupe les différents types d'événements, les différences cumulées non significatives donnent une différence significative.

Le « triple traitement » demeure le traitement de référence actuellement avec dans plusieurs études [8] [51] une preuve d'amélioration de la survie globale des patientes bénéficiant de l'association chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie par mastectomie associée à un curage axillaire et radiothérapie.

Dans la majorité des études, la place de la mastectomie après chimiothérapie néo-adjuvante est valorisée dans l'IBC et ceci en raison du fait qu'elle reste le seul élément fiable pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante (analyse anatomo-pathologique).

La mastectomie permet également d'augmenter la survie globale et de diminuer le risque de rechute locorégionale [52]. Une étude rétrospective américaine publiée par Fleming, R. Y. et al en 1997 portant sur 178 patientes traitées pour un IBC mettait en évidence que la réalisation de la mastectomie permettait un meilleur contrôle local que la réalisation d'une radiothérapie exclusive (35.7% vs. 16.3% p = 0.015). La survie sans métastase et la survie globale étaient améliorées lors de la réalisation de la mastectomie en cas de réponse complète ou partielle à la chimiothérapie néo-adjuvante [69]. Cependant d'autres études moins nombreuses discutent l'intérêt de la mastectomie : une étude rétrospective anglaise publiée par Bates T and al en 2012 [71] portant sur 123 patientes dont 29 T4d mettait en évidence une absence de différence significative sur l'OS chez des patientes opérées (après chimiothérapie néo-adjuvante et en cas de maladie résiduelle ou de rechute locale), versus chez des patientes non opérées (qui avaient eu une réponse complète à la chimiothérapie). Cependant le taux de rechute locale était de 13.5% en présence de la chirurgie versus 17.5% sans chirurgie, et l'étude de la SG *était* biaisée par la différence entre les deux groupes : réponse à la chimiothérapie complète versus maladie résiduelle ou rechute locale. Une autre étude rétrospective anglaise publiée par De Boer,R.H. et al en 2000 portant sur 54 patientes IBC, avec 35 patientes traitées par radiothérapie seule suite à une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante, versus 19 patientes traitées par chirurgie et radiothérapie ne montrait pas de différence significative en terme de survie sans rechute (16 versus 20 mois) et de survie globale (35 mois pour les deux). Cependant cette étude présente le même biais que la précédente [72] . En effet on pourrait se questionner quant au rapport bénéfice-risque d'un traitement mutilant du sein dans un contexte de maladie avancée. Et d'autre part toutes ces études avaient des effectifs réduits et donc un manque de puissance.

Dans le groupe chirurgie conservatrice (MP), on mettait en évidence une différence pour les quatre « End Points » avec le groupe de référence à savoir CNA+MCA+ radiothérapie : pour

la SG à 5 ans : 41.7% vs 74%, la SSR à 5 ans : 23.8% vs 54.8%, la SSM à 5 ans : 23.6% vs 54.8%, le contrôle local à 5 ans : 71.8% vs 93.4%. Cependant cette différence n'était pas significative. Il est tout de même difficile de conclure à propos de ce résultat étant donné l'effectif réduit du groupe MP (n=14 versus n=32) et son hétérogénéité. En effet, dans ce groupe figurait des patientes ayant eu une bonne réponse à la CNA, mais également des patientes de mauvais pronostic : la MP était ainsi indiquée à visée non curative pour ne pas imposer une mutilation à la patiente.

Actuellement la chirurgie conservatrice du sein dans l'IBC n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques en raison des difficultés d'estimer la maladie résiduelle, cependant le développement d'imagerie d'évaluation post-chimiothérapie de la maladie résiduelle comme l'IRM, le PET scanner, ou autre technique avec traceur spécifique à l'IBC pourraient être développé dans l'avenir afin d'augmenter la précision d'estimation de la maladie résiduelle. Une étude rétrospective américaine publiée par Bonev, V. et al en 2014 montre une absence de différence en survie globale et en médiane de survie entre un groupe mastectomie totale (n=17) et un autre groupe mastectomie partielle (n=7) : la médiane de survie était de 60 mois pour les deux groupes, et le taux de survie global était de 57 et 59% respectivement. La réponse à la chimiothérapie première était évaluée avec une IRM et les patientes sélectionnées pour la mastectomie partielle avaient une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante [74]. Cependant il s'agit encore ici d'études rétrospectives à très faible effectif dont il est impossible de conclure de façon certaine. D'autre part, le substratum du cancer inflammatoire mammaire demeure la présence d'emboles vasculaires : ces éléments sont donc difficiles à délimiter par une quelconque imagerie : la mastectomie partielle paraît donc difficile à envisager [19].

A propos des facteurs pronostics dans notre série, la bonne réponse à la CNA demeure le facteur de meilleur pronostic pour les quatre « end-Point », et ceci en concordance avec la littérature comme explicité précédemment.

Le cancer inflammatoire mammaire est plus fréquemment non hormonodépendant par rapport aux autres cancers du sein [25], la présence de récepteurs hormonaux semble améliorer également le pronostic dans notre série, et ceci pour la survie globale, la survie sans métastase et la survie sans rechute. Masuda H. et al ont confirmé cette impression dans une étude rétrospective américaine de 2014 : la survie globale était à 15.2% en cas de RH+ versus 7.5% en l'absence de récepteurs hormonaux [48].

Dans notre étude le statut HER2 n'a pas pu être analysé en raison de la présence réduite de données à ce sujet (la recherche de ce paramètre a en effet débuté à partir de 2001).

Le statut ganglionnaire clinique initial influerait dans notre étude de façon significative sur la survie sans métastase, la survie sans rechute et sur le contrôle local, et non sur la survie globale. Dans la littérature le statut ganglionnaire initial semblerait être un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein en général [4]. Une étude récente publiée en avril 2015 par Julie S. Wecsler et al a mis en évidence un impact pronostique significatif du statut ganglionnaire sur la survie globale et sur la survie spécifique au cancer mammaire [102].

Dans notre série, le grade tumoral agirait de façon significative dans le contrôle local : un grade plus élevé (II-III) serait facteur d'un taux de rechute locale augmenté. Ce facteur n'est pas retrouvé dans la littérature en ce qui concerne le cancer inflammatoire mammaire.

L'âge des patientes et le statut hormonal ne semblent influencer aucun des quatre « end point » dans notre étude. L'âge moyen des patientes est plus jeune pour l'IBC [5], mais aucune étude ne retrouve l'âge comme facteur pronostic dans l'IBC contrairement aux autres cancers du sein [4].

A propos du type de molécule utilisé dans la chimiothérapie néo-adjuvante, on ne met pas de différence significative pour les quatre « end point » entre les anthracyclines seules, et l'adjonction anthracyclines+taxanes. Cependant, les études menées sur le sujet montraient un intérêt de l'association des deux molécules. Cristofanilli, M. et al ont publié une étude rétrospective américaine en 2001 qui mettait en évidence une amélioration de la réséquabilité tumorale pour les tumeurs ne répondant pas de façon complète à la chimiothérapie à base d'anthracyclines par l'ajout de paclitaxel [60]. Cristofanilli, M. et al ont publié à nouveau en 2004 une étude rétrospective qui montrait qu'en l'absence de récepteurs hormonaux dans l'IBC, on notait une meilleure réponse lors d'association d'anthracyclines et de taxanes, et donc un effet positif sur la survie globale [61].

Une étude rétrospective récente publiée en 2015 par Debled M. et al mettait en évidence que pour des tumeurs classées de T2 à T4 HER2 surexprimé, l'association du trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante permettait une chirurgie conservatrice dans 71% des cas. La survie sans rechute locale lors de chirurgie conservatrice était de 89.7% à 5 ans, et la survie sans métastase pour les patients traités par traitement néoadjuvant était de 84 .4% à 4 ans. Cependant la chirurgie conservatrice était proposée après le traitement néoadjuvant aux patientes ypT0-T1 sans carcinome canalaire étendu ni invasion lymphovasculaire extensive (caractéristique de la mastite carcinomateuse) [103].

Le manque d'études et le caractère peu fréquent de l'IBC font que les recommandations et pratiques sont souvent basées sur l'extrapolation de grandes études prospectives sur les cancers mammaires localement avancés non inflammatoires, ainsi que sur les études rétrospectives portant sur l'IBC ; il n'existe en effet que deux études prospectives sur le sujet [97] [98].

Notre étude comporte des limites mais permet de positionner le traitement « trimodal » comprenant une chimiothérapie néo-adjuvante, une chirurgie radicale par mastectomie associée à un curage axillaire et une radiothérapie comme une stratégie fiable en termes de survie globale, de survie sans rechute, survie sans métastase et de contrôle local. Cela soulève la question suivante : faut-il proposer une mastectomie de façon systématique après la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'IBC en raison du pouvoir évolutif important ? D'après les résultats de cette étude, la réponse serait « oui ».

Toutes les données de la littérature tendent à promouvoir en tant que traitement de référence la séquence chimiothérapie néo-adjuvante, mastectomie curage et radiothérapie de clôture, ce qui est en concordance avec nos résultats. Les autres séquences thérapeutiques (irradiation exclusive et radiothérapie avant la mastectomie) sont imposées par des contraintes de mauvaises réponses au traitement et de mauvais pronostic.

Enfin, comme l'avait montré Bonev, V. et al en 2014 il existe sans doute un petit sous-groupe de patientes pour lesquelles en cas de réponse clinique et radiologique (IRM) complète, on pourrait sans doute proposer un traitement conservateur. Une étude prospective randomisant les patientes entre traitement conservateur vs traitement radical pourrait être envisagée en cas réponse clinique et radiologique complète à la chimiothérapie néo-adjuvante. Seul ce type d'étude pourrait confirmer l'intérêt réel de la mastectomie dans le cancer inflammatoire mammaire non métastatique.

5. Conclusion :

Le cancer inflammatoire mammaire demeure une entité rare au pronostic sévère qui nécessite un management optimal avec une coordination pluridisciplinaire entre oncologue, chirurgien, radiothérapeute et pathologiste.

La mastectomie semble agir de façon bénéfique sur le contrôle local. L'association de la chimiothérapie néo-adjuvante, de la mastectomie curage axillaire et de la radiothérapie (+/- l'hormonothérapie et l'immunothérapie en fonction du profil tumoral) semblent être le traitement optimal, avec un bénéfice sur la survie globale et la survie sans récidive.

L'élément pronostic le plus important reste la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante qui grâce à l'évolution des techniques en imagerie (entre autre l'IRM) sera de mieux en mieux évaluée et permettra une adaptation adéquate du schéma thérapeutique. La présence de récepteurs hormonaux, le statut ganglionnaire initial et le grade tumoral semblent également agir sur le pronostic.

Enfin, ces données nécessitent confirmation par une étude prospective, étudiant l'impact de la mastectomie à réponse constante à la chimiothérapie néoadjuvante (complète, partielle, stable/progression).

Peut-être pourrait-on proposer une chirurgie conservatrice pour un sous-groupe répondant complètement à la CNA. Ces études sont difficiles à réaliser étant donné la rareté de cette pathologie.

L'avenir thérapeutique se porte également vers l'identification plus précise du profil transcriptomique de l'IBC afin de pouvoir utiliser des thérapies ciblées spécifiques à cette pathologie.

Bibliographie

1. Taylor, G. W. & Meltzer, A. 'Inflammatory Carcinoma' of the Breast. *Am. J. Cancer* 33, 33–49 (1938).

2. Lee B, Tannenbaum N. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial Hospital. *Surg Gynecol Obstet* 39:580 (1924).

3. Greene FL, Page DL, Fritz A, et al. *Breast*. AJCC Cancer Staging Manual, (2002).

4. HAS. Guide affection longue durée: Cancer du sein. (2010).

5. Anderson, W. F., Schairer, C., Chen, B. E., Hance, K. W. & Levine, P. H. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis.* 22, 9–23 (2005).

6. Gogia, A. *et al.* Inflammatory breast cancer: a single centre analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 15, 3207–3210 (2014).

7. Gonzalez-Angulo, A. M. *et al.* Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving? *The Oncologist* 12, 904–912 (2007).

8. Rueth, N. M. *et al.* Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32, 2018–2024 (2014).

9. Wingo, P. A., Jamison, P. M., Young, J. L. & Gargiullo, P. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control CCC* 15, 321–328 (2004).

10. Bonnier, P. *et al.* Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 72, 720–727 (1997).

11. Amiri-Kordestani, L., Kamangar, F. & Zujewski, J. A. Inflammatory breast cancer: yet another risk of the obesity epidemic? *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 1340–1342 (2013).

12. Woodward, W. A. & Cristofanilli, M. Inflammatory Breast Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 19, 256–265 (2009).

13. Schairer, C. *et al.* Risk factors for inflammatory breast cancer and other invasive breast cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 1373–1384 (2013).

14. Hashmi, S., Zolfaghari, L. & Levine, P. H. Does secondary inflammatory breast cancer represent post-surgical metastatic disease? *Cancers* 4, 156–164 (2012).

15. Singletary, S. E. & Cristofanilli, M. Defining the Clinical Diagnosis of Inflammatory

Breast Cancer. *Semin. Oncol.* 35, 7–10 (2008).

16. Hance, K. W., Anderson, W. F., Devesa, S. S., Young, H. A. & Levine, P. H. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 966–975 (2005).

17. Boisserie-Lacroix, M. *et al.* The inflammatory breast: Management, decision-making algorithms, therapeutic principles. *Diagn. Interv. Imaging* 93, 126–136 (2012).

18. Bonnier, P. *et al.* Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 62, 382–385 (1995).

19. Yamauchi, H. *et al.* Inflammatory Breast Cancer: What We Know and What We Need to Learn. *The Oncologist* 17, 891–899 (2012).

20. Van Laere, S. J. *et al.* Uncovering the molecular secrets of inflammatory breast cancer biology: an integrated analysis of three distinct affymetrix gene expression datasets. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 19, 4685–4696 (2013).

21. Prat, A. *et al.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res. BCR* 12, R68 (2010).

22. Nguyen, D. M. *et al.* Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, 5047–5054 (2006).

23. Ye, Y. *et al.* E-cadherin accumulation within the lymphovascular embolus of inflammatory breast cancer is due to altered trafficking. *Anticancer Res.* 30, 3903–3910 (2010).

24. Charafe-Jauffret, E. *et al.* Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. *J. Pathol.* 202, 265–273 (2004).

25. Angelo Paradiso MD, S. T. P. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer* 64, 1922 – 1927 (2006).

26. Guérin, M. *et al.* Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* 43, 201–208 (1989).

27. Fouad, T. M., Kogawa, T., Reuben, J. M. & Ueno, N. T. The role of inflammation in inflammatory breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 816, 53–73 (2014).

28. Fox, S. B., Generali, D. G. & Harris, A. L. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res. BCR* 9, 216 (2007).

29. McCarthy, N. J. *et al.* Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53, and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 8, 3857–3862 (2002).

30. Colpaert, C. G. *et al.* Inflammatory breast cancer shows angiogenesis with high endothelial proliferation rate and strong E-cadherin expression. *Br. J. Cancer* 88, 718–725 (2003).

31. Turpin, E. *et al.* Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 21, 7593–7597 (2002).

32. Gonzalez-Angulo, A. M. *et al.* p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 10, 6215–6221 (2004).

33. Kleer, C. G., van Golen, K. L. & Merajver, S. D. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res. BCR* 2, 423–429 (2000).

34. Van Golen, K. L. *et al.* A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 5, 2511–2519 (1999).

35. Van Golen, K. L., Wu, Z.-F., Qiao, X., Bao, L. & Merajver, S. D. RhoC GTPase Overexpression Modulates Induction of Angiogenic Factors in Breast Cells. *Neoplasia N. Y. N* 2, 418–425 (2000).

36. Kleer, C. G. *et al.* RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res. Treat.* 93, 101–110 (2005).

37. Van Laere, S. J. *et al.* Nuclear factor-kappaB signature of inflammatory breast cancer by cDNA microarray validated by quantitative real-time reverse transcription-PCR, immunohistochemistry, and nuclear factor-kappaB DNA-binding. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, 3249–3256 (2006).

38. El-Shinawi, M. *et al.* Human cytomegalovirus infection enhances NF-κB/p65 signaling in inflammatory breast cancer patients. *PloS One* 8, e55755 (2013).

39. Robertson, F. M. *et al.* Presence of anaplastic lymphoma kinase in inflammatory breast cancer. *SpringerPlus* 2, (2013).

40. Ha, K. Y., Glass, S. B. & Laurie, L. Inflammatory breast carcinoma. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* 26, 149–151 (2013).

41. Günhan-Bilgen, I., Üstün, E. E. & Memiş, A. Inflammatory Breast Carcinoma:

Mammographic, Ultrasonographic, Clinical, and Pathologic Findings in 142 Cases. *Radiology* 223, 829–838 (2002).

42. Kushwaha, A. C., Whitman, G. J., Stelling, C. B., Cristofanilli, M. & Buzdar, A. U. Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of mammographic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 174, 535–538 (2000).

43. Yang, W. T. *et al.* Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res. Treat.* 109, 417–426 (2008).

44. HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeuthique du cancer du sein-Rapport d'évaluation. (2010).

45. Sager, S., Asa, S., Doner, R. K., Leblebici, C. & Halac, M. Initial evaluation of inflammatory breast cancer with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Indian J. Nucl. Med. IJNM Off. J. Soc. Nucl. Med. India* 27, 33–34 (2012).

46. Carkaci, S. *et al.* Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 50, 231–238 (2009).

47. Dawood, S. *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 22, 515–523 (2011).

48. Masuda, H. *et al.* Long-term treatment efficacy in primary inflammatory breast cancer by hormonal receptor- and HER2-defined subtypes. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 25, 384–391 (2014).

49. Matro, J. M. *et al.* Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clin. Breast Cancer* 15, 1–7 (2015).

50. Horst, K. C., Smitt, M. C., Goffinet, D. R. & Carlson, R. W. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin. Breast Cancer* 5, 425–438 (2005).

51. Curcio, L. D. *et al.* Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer--a reassessment of margin status. *Ann. Surg. Oncol.* 6, 249–254 (1999).

52. Bristol, I. J. *et al.* Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72, 474–484 (2008).

53. Palangie, T. *et al.* Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 30A, 921–927 (1994).

54. Makower, D. & Sparano, J. A. How do I treat inflammatory breast cancer? *Curr. Treat. Options Oncol.* 14, 66–74 (2013).

55. Rouëssé, J. *et al.* Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 4, 1765–1771 (1986).

56. Robbins GF and al. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am* 54, 801–810 (1974).

57. Cristofanilli, M. *et al.* Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 110, 1436–1444 (2007).

58. Blumenschein and al. Sequential combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Breast* 16–20 (1976).

59. Ueno, N. T. *et al.* Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40, 321–329 (1997).

60. Cristofanilli, M. *et al.* Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 92, 1775–1782 (2001).

61. Cristofanilli, M. *et al.* Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin. Breast Cancer* 4, 415–419 (2004).

62. Kaufmann, M. *et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24, 1940–1949 (2006).

63. Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M. & Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47, 207–214 (1981).

64. Therasse, P. *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.* 92, 205–216 (2000).

65. Sneige, N., Kemp, B., Pusztai, L., Asmar, L. & Hortobagyi, G. N. Chemotherapy-induced histologic changes in mastectomy specimens and their potential significance. *Breast Edinb. Scotl.* 10, 492–500 (2001).

66. Chevallier, B., Roche, H., Olivier, J. P., Chollet, P. & Hurteloup, P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.* 16, 223–228 (1993).

67. Sataloff, D. M. *et al.* Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* 180, 297–

306 (1995).

68. Singletary, S. E. Surgical Management of Inflammatory Breast Cancer. *Semin. Oncol.* 35, 72–77 (2008).

69. Fleming, R. Y. *et al.* Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 4, 452–461 (1997).

70. Abrous-Anane, S. *et al.* Traitement locorégional du cancer du sein inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer/Radiothérapie* 15, 654–662 (2011).

71. Bates, T., Williams, N. J., Bendall, S., Bassett, E. E. & Coltart, R. S. Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* 21, 330–335 (2012).

72. De Boer, R. H. *et al.* Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 11, 1147–1153 (2000).

73. Hidar, S. *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int. J. Surg.* 7, 272–275 (2009).

74. Bonev, V. *et al.* Long-term Follow-up of Breast-conserving Therapy in Patients with Inflammatory Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Am. Surg.* 80, 940–943 (2014).

75. Chin, P. L. *et al.* Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J. Am. Coll. Surg.* 190, 304–309 (2000).

76. Chang, E. I. *et al.* Challenging a traditional paradigm: 12-year experience with autologous free flap breast reconstruction for inflammatory breast cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* 135, 262e–9e (2015).

77. Aomatsu, N. *et al.* [Usefulness of immediate reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer with muscle cutaneous flap]. *Gan To Kagaku Ryoho* 38, 2165–2167 (2011).

78. Woodward, W. A. & Buchholz, T. A. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin. Oncol.* 35, 78–86 (2008).

79. Woodward, W. A., Debeb, B. G., Xu, W. & Buchholz, T. A. Overcoming radiation resistance in inflammatory breast cancer. *Cancer* 116, 2840–2845 (2010).

80. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) *et al.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383, 2127–2135 (2014).

81. Liao, Z. *et al.* Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 47, 1191–1200 (2000).

82. Veyret, C. *et al.* Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 107, 2535–2544 (2006).

83. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378, 771–784 (2011).

84. Dowsett, M. *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 509–518 (2010).

85. Francis, P. A. *et al.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 436–446 (2015).

86. Pagani, O. *et al.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 371, 107–118 (2014).

87. Davies, C. *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381, 805–816 (2013).

88. Jankowitz, R. C. & Davidson, N. E. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: how long is long enough? *Oncol. Williston Park N* 27, 1210–1216, 1224 (2013).

89. Monneur, A., Bertucci, F., Viens, P. & Gonçalves, A. Systemic treatments of inflammatory breast cancer: an overview. *Bull. Cancer (Paris)* 101, 1080–1088 (2014).

90. Gianni, L. *et al.* Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 15, 640–647 (2014).

91. Pierga, J.-Y. *et al.* Pathological Response and Circulating Tumor Cell Count Identifies Treated HER2+ Inflammatory Breast Cancer Patients with Excellent Prognosis: BEVERLY-2 Survival Data. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* (2014). doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1705

92. Kaufman, B. *et al.* Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol.* 10, 581–588 (2009).

93. Mego, M. *et al.* Circulating tumor cells in newly diagnosed inflammatory breast

cancer. *Breast Cancer Res. BCR* 17, (2015).

94. Brewer, T. M. *et al.* Statin use in primary inflammatory breast cancer: a cohort study. *Br. J. Cancer* 109, 318–324 (2013).

95. Clifford A Hudis, W. E. B. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 2127–32 (2007).

96. Moossdorff, M. *et al.* Maastricht Delphi consensus on event definitions for classification of recurrence in breast cancer research. *J. Natl. Cancer Inst.* 106, (2014).

97. Shin, H. J. *et al.* Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br. J. Radiol.* 84, 612–620 (2011).

98. Hoffman, H. J. *et al.* Initial response to chemotherapy, not delay in diagnosis, predicts overall survival in inflammatory breast cancer cases. *Am. J. Clin. Oncol.* 37, 315–321 (2014).

99. E. Lambaudie and al. Traitement chirurgical conservateur de la récidive locale d'un cancer du sein. (2009).

100. Van Tienhoven, G. *et al.* Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 35, 32–38 (1999).

101. Chairat, R. *et al.* Recurrence and death from breast cancer after complete treatments: an experience from hospitals in Northern Thailand. *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet* 97, 932–938 (2014).

102. Wecsler, J. S. *et al.* Lymph node status in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* (2015). doi:10.1007/s10549-015-3367-6

103. Debled, M. *et al.* Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* 51, 697–704 (2015).

Annexes

Annexe 1 : protocoles de chimiothérapie néoadjuvante utilisés dans l'étude

	.	FEC	TAXANE	ANTHRA+ TAX SEQ	ANTHRA+ TAX CONCO	AUTRE	CEX (XELODA)	EC_GCSF	CEF (+- GCSF)	1041'-1045	1041'-1043	1045 SEUL	Total
1989	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	0	11
1990	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	23	0	25
1991	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	10	0	13
1992	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	0	8
1993	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	3	0	8
1994	0	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0	0	9
1995	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	5
1996	0	1	0	0	0	1	0	2	2	6	0	3	15
1997	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	0	0	6
1998	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	5
1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2000	0	5	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	7
2001	0	9	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	13
2002	0	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	8
2003	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
2004	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	8
2005	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	5
2006	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	4
2007	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2008	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	7
2009	0	0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	6
2010	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Total	5	31	1	26	4	10	2	10	8	25	46	3	171

Annexe 2 : Critères RECIST *Therasse, P. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J. Natl. Cancer Inst. 2000*

- Réponse complète: Disparition de toutes les lésions cibles

- Réponse partielle: Diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions prises en référence.

- Progression: Augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres des lésions de référence.

- Stabilisation: Absence de réponse partielle et sans progression.

Annexe 3 : Caractéristiques des schémas thérapeutiques de la population

	Pas de mastectomie n=70	Mastectomie n=70	Total (%)
Type de chirurgie			
Mastectomie+CA	0 (0%)	65 (92.9%)	65 (46.4%)
Mastectomie partielle+CA	14 (35%)	0 (0%)	14 (10%)
CA seul	4 (5.7%)	0 (0%)	4 (2.9%)
Mastectomie simple	0 (0%)	5 (7.1%)	5 (3.6%)
Pas de chirurgie	52 (74.3%)	0 (0%)	52 (37.1%)
RMI			
Oui	0 (0%)	3 (4.3%)	3 (2.1%)
Non	70 (100%)	67 (95.7%)	137 (87.9%)
Grade histologique			
1	0 (0%)	4 (5.7%)	4 (2.9%)
2	5 (7.1%)	9 (12.9%)	14 (10%)
3	2 (2.9%)	11 (15.7%)	13 (9.3%)
NP	63 (90%)	46 (65.7%)	109 (77.8%)
Taille (mm)			
Médiane [min-max]	19.5 [1-50]	29 [0-160]	
Marges			
R0	11 (15.8%)	17 (24.3%)	27 (19.3%)
R1	1 (1.4%)	6 (8.6%)	8 (5.7%)
NP	58 (82.8%)	47 (67.1%)	105 (75%)
T Sataloff			
TA	0 (0%)	4 (5.7%)	4 (2.9%)
TB	3 (4.3%)	4 (5.7%)	7 (5%)
TC	0 (0%)	5 (7.1%)	5 (3.6%)
TD	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (1.4%)
NP	65 (92.8%)	57 (81.4%)	122 (87.1%)
N Sataloff			
NA	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (0.7%)
NB	1 (1.4%)	2 (2.9%)	3 (2.1%)
NC	3 (4.3%)	7 (10%)	10 (7.1%)
ND	1 (1.4%)	3 (4.3%)	4 (2.9%)
NP	65 (92.9%)	57 (81.4%)	122 (87.2%)
Chevalier			
Classe 1	0 (0%)	1 (1.4%)	1 (0.7%)
Classe 2	0 (0%)	3 (4.3%)	3 (2.1%)
Classe 3	3 (4.3%)	4 (5.7%)	7 (5%)
Classe 4	1 (1.4%)	0 (0%)	1 (0.7%)
NP	66 (94.3%)	62 (88.6%)	128 (91.4%)
RH			
Positifs	3 (4.3%)	15 (21.4%)	18 (12.9%)
Négatifs	2 (2.9%)	7 (10%)	9 (6.4%)
NP	65 (92.8%)	48 (68.6%)	113 (80.7%)
Mib1			
≥15%	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (1.4%)
<15%	2 (2.9%)	2 (2.9%)	4 (2.9%)
NP	67 (95.7%)	67 (95.7%)	134 (95.7%)
HER2			
+/++	2	2	4 (2.8%)
+++	0	5	5 (3.6%)
NP	68	63	131 (93.6%)
Type d'irradiation			
Standard	12 (17.1%)	62 (88.6%)	74 (52.9%)
Standard+surimpression	55 (78.6%)	8 (11.4%)	63 (45%)
NP	3 (4.3%)	0 (0%)	3 (2.1%)

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 les 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.