



HAL
open science

Évaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu adipeux autologue dans le cadre des mastectomies avec reconstruction mammaire immédiate pour cancer du sein

Donia Omalek

► **To cite this version:**

Donia Omalek. Évaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu adipeux autologue dans le cadre des mastectomies avec reconstruction mammaire immédiate pour cancer du sein. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02464162

HAL Id: dumas-02464162

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02464162>

Submitted on 3 Feb 2020

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.

UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : 2019

N° : 2019LARE023M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Evaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu
adipeux autologue dans le cadre des mastectomies avec
reconstruction mammaire immédiate pour cancer du sein**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2019 à 19h00
à Toulouse

Par Donia OMALEK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur CHAPUT Benoit

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BOUKERROU Malik

Madame le Professeur DALENC Florence

Madame le Maitre de Conférence Universitaire VAYSSE Charlotte

Madame le Docteur SELMES Gabrielle

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur SELMES Gabrielle

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2019

N° : 2019LARE023M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Evaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu
adipeux autologue dans le cadre des mastectomies avec
reconstruction mammaire immédiate pour cancer du sein**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2019 à 19h00
à Toulouse

Par Donia OMALEK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur CHAPUT Benoit

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BOUKERROU Malik

Madame le Professeur DALENC Florence

Madame le Maitre de Conférence Universitaire VAYSSE Charlotte

Madame le Docteur SELMES Gabrielle

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur SELMES Gabrielle

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	5
- Population étudiée	
- Lipofilling	
- Design de l'étude	
- Méthode statistique	
RESULTATS	6
- Caractéristiques de la population	
- Caractéristiques histo-pronostiques du cancer du sein	
- Traitements néo-adjuvants et adjuvants	
- Chirurgie carcinologique et reconstruction mammaire immédiate	
- Lipofilling	
- Suivi des patientes	
- Analyse de variables combinées	
- Les carcinomes in situ de haut grade chez les patientes âgées de moins de 50 ans	
DISCUSSION	12
CONCLUSION	15
BIBLIOGRAPHIE	16
TABLEAUX ET FIGURES	
- Tableau 1 : Caractéristiques de la population	
- Tableau 2 : Suivi des patientes	
- Tableau 3 : Analyse univariée de la survie sans maladie – analyses en sous-groupes	
- Figure 1 : Courbes de survie sans maladie selon la réalisation ou non d'un lipofilling (Landmark 24 mois)	
- Figure 2 : Courbes de survie sans maladie pour la population âgée de moins de 50 ans présentant un carcinome in situ de haut grade selon réalisation ou non d'un lipofilling (Landmark 24 mois)	

ABREVIATIONS

TTA : Transfert de tissus adipeux autologue

HAS : Haute Autorité de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

RMI : Reconstruction mammaire immédiate

Evaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu adipeux autologue dans le cadre des reconstructions mammaires immédiates post traitement radical d'un cancer du sein

D. Omalek¹, L. Chaltiel², C. Vaysse³, T. Meresse⁴, D. Gangloff⁴, B. Chaput⁴, E. Jouve¹, G. Selmes¹

¹ Département de chirurgie oncologique, Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopôle, Toulouse, France

² Unité de biostatistiques, Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopôle, Toulouse, France

³ Département de Chirurgie Gynécologique Oncologique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, IUCT-Oncopôle de Toulouse, France

⁴ Département de chirurgie plastique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, IUCT-Oncopôle de Toulouse, France

INTRODUCTION

Le lipofilling (transfert de tissu adipeux autologue) est une technique chirurgicale incontournable en reconstruction mammaire. Il améliore la trophicité de la peau, diminue les douleurs séquellaires post-thérapeutiques et apporte du volume ¹⁻²⁻³. Cette intervention est simple, peu coûteuse, rapide et les risques opératoires sont généralement rares et peu graves ⁴. Cependant, des interrogations sur sa sécurité carcinologique se sont posées, basées sur des études in vitro et de cohorte ⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸, conduisant la Haute Autorité de Santé (HAS) à émettre des recommandations en 2015 ⁹. Ainsi, « un délai de moins de 2 ans après complétion des traitements locaux lorsqu'il existe un fort risque de récurrence locale du cancer du sein (cancer du sein inflammatoire, sarcome et carcinome in situ de haut grade chez la femme jeune) » est une contre-indication à la réalisation d'un lipofilling en cas de mastectomie totale ⁹. Pour autant, l'HAS reconnaît que ces recommandations sont basées sur peu d'études, incluant des « groupes hétérogènes » ⁹ de patientes (chirurgie conservatrice d'un cancer du sein, chirurgie radicale d'un cancer du sein et chirurgie à visée esthétique), de « faible effectif » ⁸ et avec une durée de suivi qualifiée comme « insuffisante » ⁹.

Dans la littérature actuelle, peu d'études se sont concentrées uniquement sur la sécurité oncologique du transfert de tissu gras autologue dans le cadre des mastectomies totales post cancer du sein. L'équipe chirurgicale de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse a toujours intégré la possibilité de reconstruction mammaire immédiate (RMI) même dans le cadre de la mastectomie thérapeutique.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la sécurité carcinologique du lipofilling dans le cadre des mastectomies avec RMI pour cancer du sein. Enfin, nous voulons mettre en

évidence des facteurs de risques pouvant favoriser l'apparition d'une récurrence lorsqu'associé à un transfert de tissu adipeux, notamment dans les situations à risque définies par l'HAS.

MATERIEL ET METHODES

Population étudiée

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective unicentrique, menée après accord de l'Institut National des Données de santé, à l'Institut Claudius Regaud, devenu en 2014 l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole (IUCT-O), entre 2007 et 2015. Nous avons inclus les mastectomies avec reconstruction mammaire immédiate réalisées dans le cadre d'un cancer du sein.

Les mastectomies thérapeutiques avec RMI étaient réalisées à l'IUCT-O. Les séances de lipofilling pouvaient être réalisées sur 2 sites : l'IUCT-O ou le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Les informations ont été extraites des dossiers médicaux de chaque patiente à l'IUCT-O et au CHU de Toulouse.

Nous avons exclu de cette liste les patientes présentant les critères suivants : mastectomie prophylactique ; échec de RMI (dépose de prothèse ou de reconstruction autologue) dans l'année suivant la chirurgie sans conversion immédiate vers un autre type de reconstruction ; sarcomes ; traitement par séquence inversée ; récurrence avant la réalisation d'un lipofilling lorsqu'il était réalisé ; reconstructions mammaires secondaires.

Pour les patientes ayant une atteinte bilatérale, chaque sein a été considéré comme indépendant de l'autre côté.

Lipofilling :

Le lipofilling ou transfert de tissus graisseux autologue était réalisé selon la technique de Coleman. Son indication était posée par le chirurgien en accord avec les requêtes esthétiques, volumiques ou de confort des patientes. Le nombre de séances, les délais de réalisation ainsi que les volumes injectés étaient laissés à l'appréciation du chirurgien.

Design de l'étude :

Une analyse Landmark à 24 mois a été utilisée afin de réduire le biais lié au délai entre la chirurgie initiale et le lipofilling. Pour cette analyse, nous supprimons donc les cas ayant eu un

évènement dans les 24 mois suivant la chirurgie carcinologique ou ayant un suivi inférieur à 24 mois.

Ainsi, la population a été divisée en deux groupes : un groupe « lipofilling » correspondant aux patientes ayant bénéficié d'au moins une séance d'injection de tissu adipeux autologue dans les 24 mois suivant la mastectomie et un groupe « contrôle ».

Ces deux groupes ont été comparés sur l'âge, le poids, l'exposition tabagique, le statut génétique ou à haut risque de cancer du sein, les caractéristiques tumorales, le type de reconstruction mammaire, les traitements à visée oncologique, les récurrences locorégionales et à distance et la survie globale. La récurrence locorégionale est définie par une récurrence locale (dans le néo sein) ou ganglionnaire régionale (axillaire, chaîne mammaire interne et sus-claviculaire).

Nous avons secondairement fait une analyse en sous-groupes à la recherche de situations cliniques à haut risque de récurrence de cancer lorsque combinés à un lipofilling.

Méthode statistique

Les variables qualitatives sont décrites par le nombre de données manquantes, le nombre et le pourcentage de chaque modalité de la variable. Les données quantitatives sont décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. La survie sans maladie est définie par le délai entre la date de chirurgie carcinologique et la date du premier événement ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Les événements pris en compte pour la survie sans maladie sont la récurrence locorégionale, la récurrence métastatique et le décès toutes causes confondues. Les données de survies ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leur intervalle de confiance à 95%. Des analyses univariées sont réalisées à l'aide du test du Logrank. Le seuil de significativité est fixé à 5%

RESULTATS

Caractéristiques de la population (tableau 1) :

Au total, 628 « seins » ont été inclus dont 550 correspondaient aux critères d'analyse Landmark à 24 mois. Parmi eux, 136 (24.7%) ont bénéficié d'un transfert de tissu adipeux dans les 24 premiers mois suivant la chirurgie.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge au moment de la chirurgie carcinologique (médiane de 48 ans dans le groupe lipofilling et 51 ans dans le groupe contrôle, $p=0.14$), le poids (BMI médiane de 22.1 dans les deux groupes, $p=0.15$), le tabagisme actif (27.9% contre 26.7%, $p=0.79$), le statut à haut risque familial (14% contre 14.5%, $p=0.88$) et le taux de mutation génétique (8.1% contre 6.8%, $p=0.60$).

Caractéristiques histo-pronostiques du cancer du sein (tableau 1) :

Il apparaissait significativement plus de tumeurs multifocales dans le groupe lipofilling (34.6% contre 25.2%, $p = 0.035$). Les groupes étaient comparables concernant le taux de carcinome infiltrant, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le grade SBR, le statut hormonal, le statut HER-2, et les caractéristiques des carcinomes in situ.

Traitements néo-adjuvant et adjuvant (tableau 1) :

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les traitements néo-adjuvants et adjuvants.

Chirurgie carcinologique et reconstruction mammaire immédiate :

Les patientes ont bénéficié principalement de Skin-Sparing Mastectomy (88.4%) avec des reconstructions majoritairement prothétiques (84.5%). Les reconstructions autologues étaient principalement par lambeau de grand dorsal (16.5%). Il apparaît significativement plus de reconstruction prothétique dans le groupe contrôle (88.2% contre 73.5%, $p<0,0001$) et plus de reconstruction par lambeau de grand dorsal dans le groupe lipofilling (25,7% contre 13.5%, $p=0.0009$). Les reconstructions par DIEP et par TRAM ne représentaient chacune que 1.3% de l'effectif.

Tableau 1: Caractéristiques de la population

	Contrôle N = 414	Lipofilling N = 136	p-value
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES :			
<u>Age à la chirurgie (années)</u> n=550 (Min : Max)	51 (20.0: 80.0)	48.0 (29.0: 71.0)	p = 0,1364
<u>Body Mass Index (kg/m2)</u> n=527 (Min : Max)	22.1 (15.2: 45.0)	22.1 (16.6: 32.7)	p = 0.1415
<u>Tabac</u> n=496	98 (26.7%)	36 (27.9%)	p = 0.7911
<u>Mutation génétique</u> n=550	28 (6.8%)	11 (8.1%)	p = 0.6015
CARCINOME IN SITU			
<u>Grade</u> n=417	324 (78.6%)	107 (78.7%)	p = 0.9930
Bas	43 (13.7%)	10 (9.7%)	p = 0.2278
Intermédiaire	84 (26.8%)	22 (21.4%)	
Haut	187 (59.6%)	71 (68.9%)	
CARCINOME INFILTRANT			
<u>Grade</u> n=357	272 (66.0%)	100 (73.5%)	p = 0.1039
Grade I	56 (21.5%)	26 (26.8%)	p = 0.5015
Grade II	122 (46.9%)	45 (46.4%)	
Grade III	82 (31.5%)	26 (26.8%)	
<u>Récepteurs œstrogènes >10%</u> n=368	229 (84.8%)	86 (87.8%)	p = 0.4776
<u>Récepteurs progestérones >10%</u> n=368	199 (73.7%)	67 (68.4%)	p = 0.3120
<u>HER2+</u> n=360			p = 0.9317
Négatif	220 (82.7%)	81 (84.4%)	
Positif	44 (16.5%)	15 (15.6%)	
Equivoque	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
CARACTERISTIQUES HISTO-PRONOSTIQUES COMPLEMENTAIRES			
<u>Stade T</u> n=547			p = 0.2026
Tis	141 (34.3%)	36 (26.5%)	
T1	207 (50.4%)	82 (60.3%)	
T2	54 (13.1%)	16 (11.8%)	
T3	8 (1.9%)	1 (0.7%)	
T4	1 (0.2%)	1 (0.7%)	
<u>Statut ganglionnaire</u> n=550			p = 0.7622
Négatif	257 (62.1%)	88 (64.7%)	
Positif	79 (19.1%)	25 (18.4%)	
Non évalué	78 (18.8%)	23 (16.9%)	
<u>Multifocalité</u> n=548	104 (25.2%)	47 (34.6%)	p = 0.0350
<u>Lésion étendue</u> n=547	219 (53.3%)	72 (52.9%)	p = 0.9445
TRAITEMENTS NEO-ADJUVANTS ET ADJUVANTS n=550			
<u>Chimiothérapie néoadjuvante</u>	7 (1.7%)	5 (3.7%)	p = 0.1815
<u>Chimiothérapie adjuvante</u>	127 (30.7%)	37 (27.2%)	p = 0.4427
<u>Radiothérapie</u>	132 (31.9%)	42 (30.9%)	p = 0.8275
<u>Hormonothérapie</u>	224 (54.1%)	82 (60.7%)	p = 0.1778

Lipofilling :

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un lipofilling, 62.5% ont eu une seule séance de transfert de tissu adipeux et 27.2% en ont eu deux. Le volume médian réinjecté cumulé entre

les différentes séances était de 118ml [16–720]. Le délai médian entre la chirurgie carcinologique et le premier lipofilling était de 13.8 mois [3.3 ; 23.8].

Suivi des patientes :

Le suivi médian à compter de la date de chirurgie carcinologique était de 51.8 mois pour le groupe lipofilling (95% IC [47.4 ; 53.7]) et 57,7 mois pour le groupe contrôle (95% IC [54.4 ; 60.9]). La survie sans maladie à 5 ans était de 90.9% (95% IC [81.01 ; 95.8]) dans le groupe lipofilling et de 92.3% (95% IC [88. 8 ; 94.8]) dans le groupe contrôle (p = 0.9569).

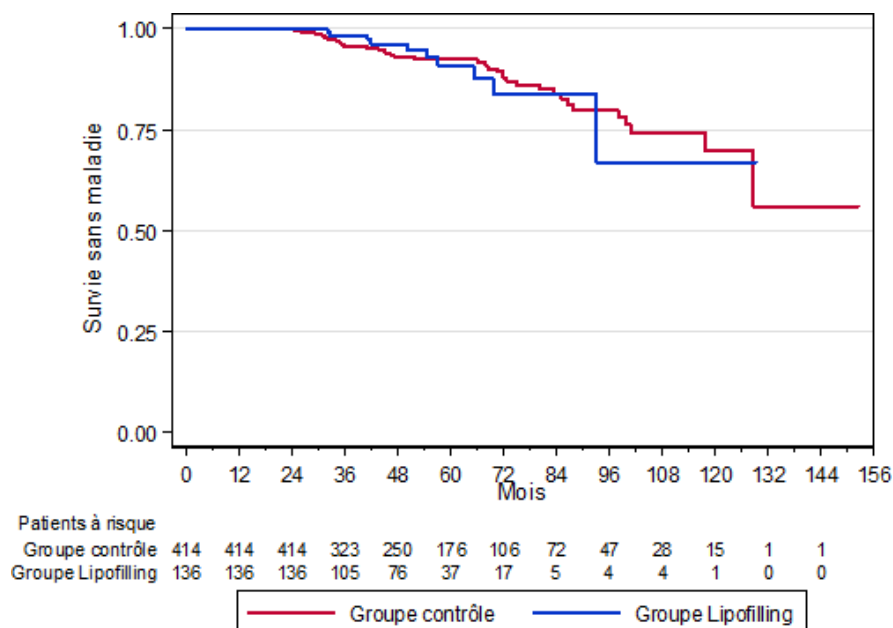


Figure 1: Courbes de survie sans maladie selon la réalisation ou non d'un lipofilling (Landmark 24 mois)

Cinquante-trois évènements (récidive locorégionale et/ou à distance et/ou décès) ont été observées dont 10 dans le groupe lipofilling (7.4%) et 43 dans le groupe contrôle (10.4%). Les taux de récurrence locorégionale et métastatiques étaient respectivement de 4.4% et 3.7% dans le groupe lipofilling contre 4.8% et 5.3% dans le groupe contrôle.

Le délai médian d'apparition de la récurrence était de 52.3 mois dans le groupe lipofilling contre 45.7 mois dans le groupe contrôle à compter de la chirurgie carcinologique. Le délai médian entre la réalisation d'un premier lipofilling et l'apparition d'une récurrence était de 38.4 mois.

Tableau 2: Suivi des patientes

	Groupe contrôle N = 414	Groupe lipofilling N = 136
Événement au cours du suivi	43 (10.4%)	10 (7.4%)
Récidive locorégionale	20 (4.8%)	6 (4.4%)
Récidive à distance	22 (5.3%)	5 (3.7%)
Au moins une récurrence	38 (9.2%)	8 (5.9%)
Etat aux dernières nouvelles		
Vivante	399 (96.4%)	133 (97.8%)
Décédée	15 (3.6%)	3 (2.2%)
Si vivante :		
Evolutive	14 (3.4%)	4 (2.9%)
Non évolutive	385 (93.0%)	129 (94.8%)
Si décédée :		
Lié au cancer étudié	11 (2.7%)	1 (0.7%)
Non lié au cancer étudié	3 (0.7%)	1 (0.7%)
Cause indéterminée	1 (0.2%)	1 (0.7%)
Délai chirurgie carcinologique - 1ère récurrence (mois), n = 46 patientes		
Médiane	45.7	52.3
(Min : Max)	(24.4: 117.8)	(31.9: 93.1)
Délai 1er lipofilling - 1ère récurrence (mois), n = 8 patientes		
Médiane	-	38.4
(Min : Max)		(10.1: 85.9)

Analyse de variables combinées (tableau 3) :

Lors de l'analyse des sous-populations, seule l'atteinte ganglionnaire apparaît comme facteur de risque potentiel lorsqu'associé à un lipofilling dans les 24 mois suivant la chirurgie carcinologique. En effet, parmi les 104 patientes ayant une atteinte ganglionnaire, la survie à 5 ans est de 69.15% pour les patientes ayant eu un lipofilling contre 92.46% pour les patientes n'ayant pas eu de lipofilling ($p = 0.0351$).

Tableau 3 : Analyse univariée de la survie sans maladie – analyses en sous-groupes

(Oui = lipofilling dans les 24 mois ; Non = pas de lipofilling dans les 24 mois)

	Événements/ N	Survie(t= 5ans)	IC95%	p-value
POPULATION « ATTEINTE MULTIFOCALE » (n=151)				
Non	9 / 104	93.09%	[83.75;97.15]	p = 0.3555
Oui	4 / 47	82.96%	[57.81;93.83]	
POPULATION « LESION ETENDUE » (n=291)				
Non	21 / 219	90.66%	[84.73;94.36]	p = 0.3398
Oui	8 / 72	84.31%	[66.11;93.21]	
POPULATION « AGE A LA CHIRURGIE <50 ans » (n=258)				
Non	24 / 188	89.82%	[83.52;93.80]	p = 0.7079
Oui	8 / 70	86.09%	[70.63;93.75]	
POPULATION « STATUT HAUT RISQUE FAMILIAL » (n=79)				
Non	9 / 60	91.81%	[79.47;96.87]	p = 0.3930
Oui	1 / 19	92.86%	[59.08;98.96]	
POPULATION « CARCINOME INFILTRANT DE GRADE III » (n=108)				
Non	12 / 82	88.52%	[78.24;94.12]	p = 0.7301
Oui	2 / 26	96.00%	[74.84;99.43]	
POPULATION « CARCINOME IN SITU DE HAUT GRADE » (n=258)				
Non	19 / 187	92.27%	[86.71;95.56]	p = 0.6189
Oui	6 / 71	89.83%	[70.69;96.74]	
POPULATION « STATUT GANGLIONNAIRE POSITIF » (n=104)				
Non	8 / 79	92.46%	[82.80;96.80]	p = 0.0351
Oui	5 / 25	69.15%	[33.91;88.17]	
POPULATION « LUMINAUX » (n=272)				
Non	19 / 197	94.82%	[89.76;97.41]	p = 0.3360
Oui	7 / 75	86.89%	[71.86;94.20]	
POPULATION « TRIPLE NEGATIF » (n=30)				
Non	5 / 24	80.56%	[55.81;92.30]	
Oui	1 / 6	100%		
POPULATION « HER-2 POSITIF » (n=59)				
Non	6 / 44	89.71%	[74.76;96.03]	
Oui	0 / 15	100%		

Les carcinomes in situ de haut grade chez les patientes âgées de moins de 50 ans :

Nous avons réalisé une analyse de ce sous-groupe avec un temps Landmark à 24 mois. Cette population représente un effectif global de 121 patientes dont 41 (33.9%) ont reçu au moins une séance de lipofilling dans les 2 ans suivant la mastectomie. Les groupes étaient comparables en termes de caractéristiques tumorales et de traitement. Le délai médian entre la chirurgie carcinologique et le premier lipofilling était de 14.3 mois. On observe des taux de récurrence locorégionale et/ou à distance de 9.8% dans le groupe lipofilling et de 16.3% dans le

groupe contrôle. L'analyse de survie avec un temps Landmark à 24 mois (Figure 2) ne montre pas de majoration du risque de récurrence chez les patientes ayant eu un lipofilling à moins de 2 ans de la chirurgie carcinologique ($p=0.9847$).

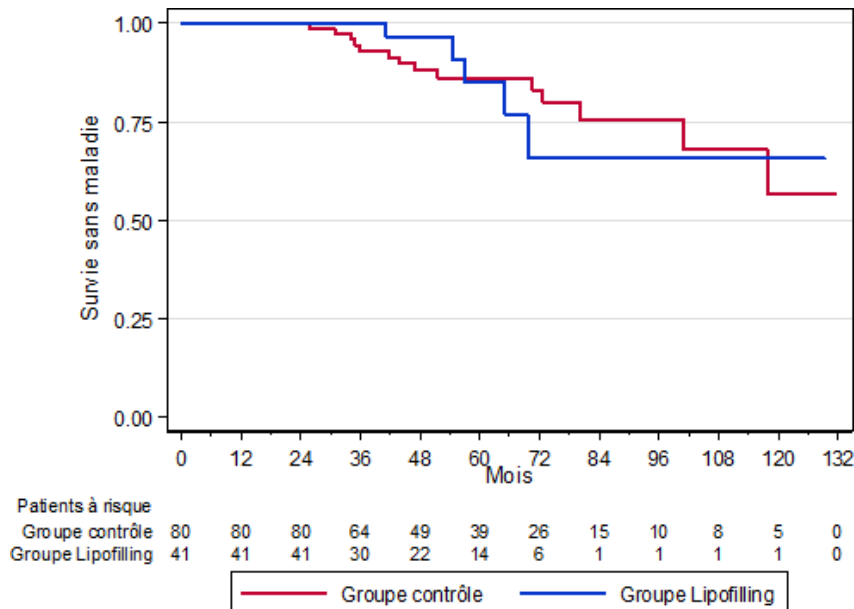


Figure 2: Courbes de survie sans maladie pour la population âgée de moins de 50 ans présentant un carcinome in situ de haut grade selon réalisation ou non d'un lipofilling (Landmark 24 mois)

DISCUSSION

Dans la littérature, la plupart des études *in vivo* ⁴⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³ sont rassurantes concernant la sécurité carcinologique du lipofilling avec un recul important allant jusqu'à 90 mois ¹¹. Cependant elles incluent des populations hétérogènes avec à la fois des chirurgies conservatrices et radicales pour un cancer du sein, des chirurgies prophylactiques et parfois des chirurgies à visée esthétique chez des patientes indemnes de cancer. Il est donc difficile de pouvoir en émettre des recommandations.

Notre étude cible une population relativement homogène de mastectomies thérapeutiques avec RMI majoritairement prothétique. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature et ne retrouvent pas de modification de la survie sans récurrence en cas de réalisation d'un lipofilling chez les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie avec RMI. La survie sans récurrence à 5 ans était de 90.91% (95% IC [81.01 ; 95.78]) en cas lipofilling contre 92.32% (95% IC [88.75 ; 94.79]) pour le groupe contrôle ($p = 0.9569$).

A notre connaissance, une seule autre étude ¹⁴, a ciblé la population mastectomie avec RMI. Dans celle-ci, Cohen and al. inclut cependant 30% de mastectomies à visée prophylactique. On y retrouve un total de 829 « seins » dont 30% ont bénéficié d'un lipofilling avec une durée médiane de suivi de 41.5mois. Cohen ne retrouvait pas d'altération de la survie sans récurrence en cas de lipofilling et avait un taux de récurrence locale de 2.5% et un taux de récurrence métastatique de 1.9% dans ce groupe. Dans notre étude nous avons un taux de récurrence locorégionale de 4.4% et un taux de récurrence métastatique de 3.7% dans le groupe lipofilling. Notre taux de récurrence locorégionale et/ou à distance de 5.9% chez les patientes ayant reçu un lipofilling semble en accord avec les autres données de la littérature ¹⁵. Une étude de Min Yi ¹⁶, publiée en 2009, incluant 799 cas de skin-sparing mastectomy avec un suivi de 53 mois, toutes réalisées pour cancer retrouvait 5.3% de récurrence locorégionale et à distance.

Nous nous sommes par ailleurs intéressés à l'impact du transfert de tissu adipeux autologue sur les délais d'apparition de la récurrence. Dans une étude de Riggio¹¹, évaluant l'effet du lipofilling sur 60 cas de mastectomies avec un suivi de 90 mois, le délai médian d'apparition de la récurrence à compter de la date du lipofilling était de 47 mois (min 21 - max 73) alors qu'il était de 38 mois dans notre cohorte. Dans l'étude de Cohen ¹⁴, le délai médian d'apparition de la récurrence à compter de la chirurgie carcinologique était de 52 mois, tout comme dans notre étude. Ce délai était de 47 mois pour notre population « contrôle ». Le transfert de tissu adipeux, ne semble pas, dans ce contexte raccourcir ces délais.

L'objectif secondaire de notre étude était d'analyser l'impact du lipofilling chez les patientes considérées à haut risque de récurrence. Dans une étude de Petit ⁴ comparant un groupe lipofilling (321 patientes) et un groupe témoin (642 patientes) dont 61% avaient été traitées par mastectomie, il n'avait également pas été mis en évidence de différence en termes de survie sans récurrence en cas de réalisation d'un lipofilling. Cependant, ils émettaient une mise en garde chez les patientes présentant un carcinome in situ. Ceci a été précisé dans une seconde étude de Petit ¹⁷, ciblant la catégorie « carcinome in situ », qui incluait des patientes ayant eu un traitement conservateur ou radical d'un cancer du sein. Il y retrouvait une incidence cumulée à 5 ans pour la récurrence locale de 18% pour le groupe lipofilling contre 3% pour le groupe contrôle. Les facteurs de risque mis en évidence en analyse multivariée, en cas de réalisation d'un lipofilling, étaient l'âge de moins de 50ans, un Ki67 >14%, un haut grade et un traitement conservateur. Ceci a impacté le rapport de l'HAS de 2015 qui indique « qu'un délai de moins de 2 ans après complétion des traitements locaux lorsqu'il existe un fort risque de récurrence locale du cancer du sein (ex : seins inflammatoires, carcinomes in situ de haut grade chez la femme jeune et sarcomes) » ⁸ est une contre-indication à l'injection de tissu adipeux en cas de traitement radical. Dans notre sous-population de carcinome in situ de haut grade associé ou non à un carcinome infiltrant chez les patientes âgées de moins de 50, bien que la survie sans

maladie soit plus péjorative, le lipofilling réalisé dans les 24 mois suivant la chirurgie carcinologique ne semble pas être, dans notre étude, un facteur de risque surajouté de récurrence chez ces patientes. Il est compliqué de comparer nos résultats avec ceux de Petit ¹⁷, qui incluaient plus de 20% de traitements conservateurs, car les effets de l'injection de tissu gras autologues ne peuvent être équivalents sur un sein restant et sur une paroi thoracique après mastectomie, mais ils sont rassurants dans cette situation.

Nos résultats émettent cependant l'hypothèse que la réalisation d'un lipofilling pourrait augmenter le risque de récurrence dans la population présentant une atteinte ganglionnaire. Bien qu'étant un facteur pronostic majeur, nous n'avons retrouvé aucune analyse concernant le statut ganglionnaire dans les grandes études hétérogènes sur le lipofilling ⁴⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³. Une publication allemande¹⁸, qui évaluait l'impact du transfert de tissu adipeux dans le cadre des reconstructions mammaires secondaires par DIEP, avait des résultats similaires aux nôtres. Comme dans notre étude, un groupe « lipofilling » de 100 patientes était comparé à un groupe contrôle d'effectif identique, avec un suivi de plus de 72 mois. Leurs résultats en analyse en sous-groupe retrouvaient un risque de récurrence significatif dans le groupe lipofilling en cas de statut ganglionnaire positif. Le réseau superficiel cutané ¹⁹ du sein étant partiellement préservé en cas de conservation de l'étui cutané dans le cadre des mastectomies avec RMI, on pourrait émettre l'hypothèse qu'en cas de dissémination métastatique par voie lymphatique, il pourrait persister des cellules quiescentes dans le derme, potentiellement réactivées par une injection de tissu adipeux autologue. Ceci pourrait être en accord avec les données des différentes études in vitro, dont celle de Lohsiwart⁵, qui démontrent une interaction entre le tissu adipeux et les cellules cancéreuses quiescentes.

Récemment, dans une publication de Sorrentino ²⁰ comparant également un groupe lipofilling à un groupe contrôle, une analyse multivariée n'a pas trouvé de différence significative en termes de survie en cas d'atteinte ganglionnaire associée à un transfert de tissu adipeux autologue. Ils ont cependant montré un impact potentiel du lipofilling en cas de cancer du sein Luminal A. Il est à noter que les deux groupes de cette étude sont difficilement comparables. En effet, on observait un taux de 76% de mastectomie totale dans le groupe lipofilling contre seulement 25% dans le groupe contrôle et il existait une différence significative entre les deux groupes concernant le recours à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Par ailleurs, leur modèle d'analyse multivariable comprend un grand nombre de variables pour un faible nombre d'événements, ce qui peut engendrer une mauvaise estimation des hazards ratio ²¹⁻²².

CONCLUSION

Notre étude n'a pas mis en évidence de risque carcinologique à la réalisation d'un lipofilling dans les 24 mois suivants la chirurgie carcinologique dans le cadre des mastectomies totales avec RMI pour cancer du sein. Ces données rassurantes sont en concordance avec la littérature récente.

Lorsqu'il est réalisé dans un sous-groupe considéré à haut risque, tel que les carcinomes in-situ de haut grade chez la femme jeune moins de 2 ans après la fin des traitements, la survie sans maladie ne semble pas modifiée.

Seule l'atteinte ganglionnaire nous apparaissait comme potentiel facteur de risque lorsqu'associé à un transfert de tissu adipeux chez les patientes ayant eu une mastectomie avec RMI et nécessiterai des investigations plus avancées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sarfati, I., Ihrai, T., Kaufman, G., Nos, C., & Clough, K. B. (2011). Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 64(9), 1161-1166.
2. Rigotti, G., Marchi, A., Galie, M., Baroni, G., Benati, D., Krampera, M., ... & Sbarbati, A. (2007). Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and reconstructive surgery*, 119(5), 1409-1422.
3. Caviggioli, F., Maione, L., Forcellini, D., Klinger, F., & Klinger, M. (2011). Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(2), 349-352.
4. Petit, J. Y., Lohsiriwat, V., Clough, K. B., Sarfati, I., Ihrai, T., Rietjens, M., ... & Delay, E. (2011). The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients : a multicenter study— Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plastic and reconstructive surgery*, 128(2), 341-346.
5. Lohsiriwat, V., Curigliano, G., Rietjens, M., Goldhirsch, A., & Petit, J. Y. (2011). Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: “silencing” or “fueling” cancer recurrence?. *The Breast*, 20(4), 351-357.
6. Wang, Y. Y., Lehuédé, C., Laurent, V., Dirat, B., Dauvillier, S., Bochet, L., ... & Muller, C. (2012). Adipose tissue and breast epithelial cells: a dangerous dynamic duo in breast cancer. *Cancer letters*, 324(2), 142-151.
7. Ke CC, Liu RS, Suetsugu A, et al. In vivo fluorescence imaging reveals the promotion of mammary tumorigenesis by mesenchymal stromal cells. *PLoS One* 2013;8:e69658.
8. Bochet, L., Lehuédé, C., Dauvillier, S., Wang, Y. Y., Dirat, B., Laurent, V., ... & Couderc, B. (2013). Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer. *Cancer research*, 73(18), 5657-5668.
9. HAS Janvier 2015. Rapport d'évaluation technologique : Evaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein.
10. Rigotti, G., Marchi, A., Stringhini, P., Baroni, G., Galiè, M., Molino, A. M., ... & Sbarbati, A. (2010). Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic plastic surgery*, 34(4), 475-480.
11. Riggio, E., Bordoni, D., & Nava, M. B. (2013). Oncologic surveillance of breast cancer patients after lipofilling. *Aesthetic plastic surgery*, 37(4), 728-735.
12. Kronowitz, S. J., Mandujano, C. C., Liu, J., Kuerer, H. M., Smith, B., Garvey, P., ... & Valero, V. (2016). Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer : a matched controlled study. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(2), 385-393.
13. Krastev, T., van Turnhout, A., Vriens, E., Smits, L., & van der Hulst, R. (2019). Long-term follow-up of autologous fat transfer vs conventional breast reconstruction and association with cancer relapse in patients with breast cancer. *JAMA surgery*, 154(1), 56-63.
14. Cohen, O., Lam, G., Karp, N., & Choi, M. (2017). Determining the oncologic safety of autologous fat grafting as a reconstructive modality: an institutional

- review of breast cancer recurrence rates and surgical outcomes. *Plastic and reconstructive surgery*, 140(3), 382e-392^e
15. Lanitis, S., Tekkis, P. P., Sgourakis, G., Dimopoulos, N., Al Mufti, R., & Hadjiminias, D. J. (2010). Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies.
 16. Yi, M., Kronowitz, S. J., Meric-Bernstam, F., Feig, B. W., Symmans, W. F., Lucci, A., ... & Hunt, K. K. (2011). Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer*, 117(5), 916-924.
 17. J. Y. Petit, M. Rietjens, E. Botteri, N. Rotmensz, F. Bertolini, G. Curigliano, P. Rey, C. Garusi, F. De Lorenzi, S. Martella, A. Manconi, B. Barbieri, P. Veronesi, M. Intra, T. Brambullo, A. Gottardi, M. Sommario, G. Lomeo, M. Iera, V. Giovinazzo, V. Lohsiriwat, Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: a matched-cohort study, *Annals of Oncology*, Volume 24, Issue 6, June 2013, Pages 1479–1484
 18. Fertsch, S., Hagouan, M., Munder, B., Schulz, T., Abu-Ghazaleh, A., Schaberick, J., ... & Thamm, O. C. (2017). Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling—a matched cohort study with 200 patients. *Gland surgery*, 6(4), 315.
 19. Olivier, J. B., Verhaeghe, J. L., Butarelli, M., Marchal, F., & Houvenaeghel, G. (2006, December). Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle. In *Annales de chirurgie* (Vol. 131, No. 10, pp. 608-615). Elsevier Masson.
 20. Sorrentino, L., Regolo, L., Scoccia, E., Petrolo, G., Bossi, D., Albasini, S., ... & Truffi, M. (2019). Autologous fat transfer after breast cancer surgery: An exact-matching study on the long-term oncological safety. *European Journal of Surgical Oncology*.
 21. Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., & Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *Journal of clinical epidemiology*, 48(12), 1503-1510.
 22. Ogundimu, E. O., Altman, D. G., & Collins, G. S. (2016). Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *Journal of clinical epidemiology*, 76, 175-182.

Evaluation de la sécurité carcinologique du transfert de tissu adipeux autologue dans le cadre des mastectomies avec reconstruction mammaire immédiate pour cancer du sein

Introduction : Le transfert de tissu adipeux (TTA) est largement utilisé en complément des différentes techniques de reconstruction mammaire mais sa sécurité carcinologique est controversée. La Haute Autorité de Santé a émis en 2015 des recommandations pour son utilisation. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie sans maladie du TTA sur une population homogène de patientes ayant bénéficié de mastectomies avec reconstruction mammaire immédiate (RMI) pour cancer du sein.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte unicentrique rétrospective évaluant une série de mastectomies totales pour cancer du sein avec RMI entre 2007 à 2015 à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole. Un groupe de patientes ayant bénéficié d'un lipofilling dans les 24 mois suivant leur chirurgie carcinologique a été comparé à un groupe contrôle selon les critères d'une analyse Landmark.

Résultats : Il a été inclus 550 patientes dont 136 (24,7%) ont eu au moins un TTA. Au total, 465 patientes (86,5%) ont bénéficié d'une reconstruction par implant. Le délai médian de réalisation du TTA était de 13,8 mois (min :3,3; max : 23,8). Les 2 groupes (avec ou sans TTA) sont comparables pour les caractéristiques histo-pronostiques avec respectivement : le stade : Tis 26,5% vs 34,3%; T1 60,3 vs 50,4%; T2 11,8 vs 13,1% (p = 0,203); l'atteinte ganglionnaire 18,4 vs 18,9 %; le type luminal (RH+/her2-) 77,3% vs 74,3% (p = 0,561). Ils sont aussi comparables pour les traitements reçus : chimiothérapie adjuvante 27,2% vs 30,7% (p = 0,443), la radiothérapie 30,9% vs 31,9% (p=0,828), l'hormonothérapie 60,7 vs 54,1% (p=0,178). Le suivi médian est de 55,2 mois (95%IC [52,9 ;57,7]). Il n'y a pas de différence pour la survie globale à 5 ans entre les 2 groupes : 92,32 % pour le groupe sans TTA et 90,91 % pour le groupe TTA (p = 0,957). En analyse en sous-groupes, seule la population avec atteinte ganglionnaire ayant reçu un liporemodelage dans les 24 mois présente une survie à 5 ans diminuée à 69,15% contre 92,46% pour les patientes sans atteinte ganglionnaire (p=0,035).

Conclusion : Le TTA ne modifie pas la survie sans récurrence en cas de mastectomie avec RMI pour cancer du sein y compris dans les situations énoncées comme principe de précaution par l'HAS. Des études complémentaires doivent être réalisées en cas d'envahissement ganglionnaire.

Discipline : Chirurgie gynécologique, Chirurgie plastique

Mots-Clés : Cancer du sein, Liporemodelage, Transfert de tissu adipeux autologue, Reconstruction mammaire immédiate, sécurité carcinologique

Evaluation of the oncologic safety of autologous fat transfer after a total mastectomy and immediate reconstruction for breast cancer

Introduction: Autologous fat transfer (AFT) is widely used to improve results of breast reconstructive surgery. But its safety has been controversial. Heterogeneous studies, in which AFT has been used in different clinic situations (breast augmentation, after prophylactic surgery, with radical or partial breast cancer surgery) led the High Authority of Health in France in 2015 to publish precautionary measures for its use after radical mastectomy. Our objective is to evaluate the oncologic safety of AFT in a homogeneous population of patients who underwent a total mastectomy with immediate reconstruction for breast cancer.

Methods: Our unicentric retrospective cohort study concerns a consecutive cases serie of total mastectomy with immediate reconstruction for breast cancer between 2007 and 2015 at the Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. A patient group with a TTA performed in the 24 month after mastectomy was compared to a controlled group, according to a Landmark analysis to strike out the delay bias between lipofilling and mastectomy.

Results: A total of 550 cases have been included and 136 of them (24.7%) underwent at least 1 fat graft transfer. It was an implant reconstruction for 465 (84.5%) of them. The median time from mastectomy to AFT was 13.8 month (Range: 3.3 – 23.8).

The two groups, with and without AFT, were comparable for disease stage with respectively : Tumor stage : Tis 26.5% vs 34.3%; T1 60.3% vs 50.4%; T2 11.8% vs 13.1% (p = 0.203); nodal involvement 18.4% vs 18.9 %; histologic luminal sub type (RH+/her2 -) 77.3% vs 74.3% (p = 0.561).

They were also similar for adjuvant treatment with respectively : chemotherapy for 27.2 % vs 30.7 % (p = 0.443), radiotherapy for 30.9% vs 31.9% (p=0.828), hormoneotherapy 60.7% vs 54.1% (p=0.178). Median follow up was 55,2 months (95% IC [52,9 ;57,7]). There was no difference for five years disease free survival between (DFS) the 2 groups : 92,32% [88.75;94.79] for the group without AFT and 90,91 % [81.01;95.78] for the AFT group (p = 0.957). In subgroups analysis, only patients with nodal involvement who underwent a fat graft transfer within 24 months, had a lower DFS: 69.15% than the patients without nodal involvement 92.46% (p=0.0351).

Conclusion: Fat graft transfer used within the 24 months after total mastectomy for breast cancer and immediate reconstruction does not change disease free survival. Complementary analysis must be done in case of nodal involvement.

Discipline : Gynecologic surgery, Plastic surgery

Keywords : Breast cancer, Lipofilling, Autologous fat transfer, Immediate breast reconstruction, oncologic safety