



Facteurs prédictifs d'une chirurgie conservatrice mammaire et axillaire après chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein

Cécile De Broucker

► To cite this version:

Cécile De Broucker. Facteurs prédictifs d'une chirurgie conservatrice mammaire et axillaire après chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02501400

HAL Id: dumas-02501400

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02501400>

Submitted on 6 Mar 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.

Année 2019



N°2019-100

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

SPECIALITE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Présentée par Cécile de BROUCKER

Soutenue publiquement le 12 septembre 2019

FACTEURS PREDICTIFS D'UNE CHIRURGIE CONSERVATRICE

MAMMAIRE ET AXILLAIRE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE

DANS LE CANCER DU SEIN

PRESIDENT DU JURY:

Monsieur le professeur Fabrice SERGENT

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le professeur Fabien REYAL

Monsieur le professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le professeur Bruno CHAUFFERT

DIRECTRICE DE THESE :

Madame le docteur Enora LAAS

REMERCIEMENT	3
ABREVIATION.....	9
INTRODUCTION.....	10
I. Cancer du sein : généralités	10
II. Histoire de la chimiothérapie néo-adjuvante.....	10
III. Protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante	11
IV. Indications actuelles de chimiothérapie néo-adjuvante.....	12
V. Autres avantages de la chimiothérapie néo-adjuvante	13
VI. Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie	14
VI.1. Liés aux caractéristiques tumorales	14
VI.2. Liés à l'hôte.....	15
VI.3. Liés aux drogues administrées.....	15
VII. Objectif de l'étude.....	16
MATERIEL ET METHODES	17
I. Population étudiée.....	17
II. Séquences de traitement.....	17
III. Anatomopathologie.....	19
III.1. Evaluation statut HER2	19
III.2. Evaluation des récepteurs hormonaux : RE et RP	19
III.3. Evaluation des sous types	19
III.4. Evaluation du grade histologique	19
III.5. Evaluation de la réponse histologique	19
IV. Analyses statistiques	20
V. Ethique	20
RESULTATS	21
I. Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes de l'étude.....	21
II. Facteurs prédictifs de traitement conservateur mammaire	26
II.1. Analyse univariée.....	26
II.2. Analyse multivariée.....	28
III. Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire	29
III.1. Analyse univariée	29
III.2. Analyse multivariée	32
IV. Facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire avec les données pré et post opératoires.....	33
IV.1. Analyse univariée	33
IV.2. Analyse multivariée.....	34
DISCUSSION	38
I. Données de la littérature	39
I.1. Facteurs prédictifs de traitement conservateur mammaire	39
I.2. Indication de traitement conservateur au niveau axillaire après chimiothérapie néo-adjuvante.....	42
I.2.1. Chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale.....	42
I.2.2. Chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale	44
I.3. Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire après chimiothérapie néo- adjuvante.....	46
II. Avantages et les limites de l'étude	49
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXES	57

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Service de Gynécologie Obstétrique du CHU d'Amiens

Vous me faites le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité permanente, votre soutien infaillible, vos précieux conseils, votre patience et votre envie de transmettre votre savoir tant pratique que théorique durant ces années de formation.

Veillez trouver avec ce travail l'expression de ma gratitude, de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Fabien REYAL,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Chef du Service de chirurgie gynécologique, sénologique et reconstruction de l'institut Curie
à Paris Vème

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de travailler sur ce sujet passionnant.

Je vous remercie pour votre encadrement, votre confiance, votre bienveillance.

Vous m'avez transmis cette envie de me dépasser. Travailler avec vous fut une chance et un plaisir.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE,

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologique à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique du CHU d'Amiens

Adjoint au chef de l'Oncopôle du CHU d'Amiens

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Vous m'aviez fait le privilège de m'encadrer lors de mon Master I, aussi je suis flattée que vous puissiez à nouveau évaluer mon travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT,

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale du CHU d'Amiens

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant de le juger.

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre écoute et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours des six mois passés dans votre service. Travailler avec vous fut un plaisir.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Enora LAAS,

Praticien Hospitalier

Service de chirurgie gynécologique, sénologique et reconstruction, de l’Institut Curie Paris
Vème

Je te remercie de m’avoir fait l’honneur de diriger cette thèse.

Ta grande disponibilité, ta patience sa faille et ton investissement m’ont permis de mener à bien ce projet.

Travailler en ta compagnie pendant six mois fut une source d’épanouissement et d’inspiration.

Trouve ici l’expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère amitié.

A ma maman, qui a toujours cru en moi et m'a donné les moyens de réussir. Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apporté durant toutes ces années et pour ton soutien indéfectible. Sans toi, tout ceci n'aurait pu être possible. Que ce travail soit une marque de mon amour éternel et de toute ma reconnaissance.

A mon grand-père, qui j'en suis certaine aurait tant aimé être là.

A Julien, je te remercie pour ton amour, ton soutien de tous les instants, ton réconfort et ton aide précieuse au quotidien. Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.

A mon parrain et ma marraine de cœur, merci de vous être si bien occupé de moi durant toutes ces années. Je regrette votre absence mais je sais que vous m'accompagnez par la pensée.

A mélanie, je te remercie pour toutes ces années passées sur les bancs de la faculté, pour ces sous-colles « dansantes » et pour tous ces bons moments passés à tes côtés.

A Cendrine, je te remercie pour cette bonne humeur au travail, cette entraide perpétuelle et pour notre complicité

A Julie, je te remercie pour cette joie de vivre que tu repends autour de toi et pour tous tes conseils « non médicaux » tellement précieux.

A Marion, je te remercie pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne, pour ton soutien, et pour tous tes précieux conseils.

A tous mes co-internes qui m'ont permis de passer des semestres inoubliables ; Pierre, William, Ygal, Hortense, Thomas, François, Yann, je vous remercie et vous souhaite le meilleur pour la suite.

A tous les praticiens hospitaliser et les assistants de l'Institut Curie, je vous remercie pour cette volonté de transmettre votre savoir aussi bien pratique que théorique, pour cette capacité à travailler dans la bonne humeur et pour votre bienveillance. Vous êtes une équipe formidable.

A tous mes aînés du CHU d'Amiens qui m'ont enseigné l'obstétrique, l'échographie et la chirurgie.

ABBREVIATIONS

CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CNA	Chimiothérapie néo adjuvante
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IHC	Immunohistochimie
IMC	Indice de masse corporel
IT TILs	Infiltrat Lymphocytaire (Tumoral) intra tumoral
OR	Odds ratio
RHC	Réponse histologique complète
RE	Récepteurs aux estrogènes
RH	Récepteurs hormonaux
RP	Récepteurs à la progestérone
pCR	Réponse histologique complète
SSR	Survie sans récidence
TNBC	Cancer du sein triple négatif

INTRODUCTION

I. Cancer du sein : généralités

Le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquent en France et le plus fréquent chez la femme avec environ 58 459 nouveaux cas en 2018 [1]. On a observé, entre 1990 et 2018, une diminution de la mortalité de -1,3% par an [1]. Les différentes hypothèses émises sont l'augmentation de la participation au dépistage organisé permettant des diagnostics à des stades plus précoces et à l'amélioration de l'efficacité des traitements proposés[2]. La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) fait partie de ces stratégies thérapeutiques.

II. Histoire de la CNA dans le cancer du sein

La CNA a été introduite dans les années 1980 en tant que traitement standard des cancers du sein localement avancés et inopérables d'emblée, dans l'espoir de les convertir en mastectomie[3].

Sur la base des réponses tumorales cliniques favorables observées chez ces patientes, Fisher et al ont étendu l'utilisation de la CNA aux cancers localement avancés opérables d'emblée afin de réduire le volume tumoral et permettre la réalisation d'un traitement conservateur [4].

Il s'agit du principal avantage de la CNA, qui a été démontré par deux études : l'essai EORTC en 2001 suivi par l'essai B-18 en 2008. L'essai européen EORTC a mis en évidence un taux de chirurgie conservatrice significativement supérieur dans le bras néoadjuvant (63% vs 34%; $p<0,001$) [5]. L'essai NSABP B-18, a par la suite confirmé ces résultats, en démontrant que la CNA permettait d'obtenir une réponse clinique (partielle ou complète) chez 79% des patientes traitées et d'augmenter significativement le taux de traitement conservateur (68% dans le bras CNA vs 60% dans le bras chimiothérapie adjuvante; $p=0,001$) [6].

Après avoir évalué la possibilité de réaliser un traitement conservateur après CNA, les études se sont intéressées à comparer la CNA par rapport à la chimiothérapie adjuvante en termes de survie globale et de survie sans récurrence. L'étude de Mauri et al de 2005, n'a pas mis en évidence de différence en termes de survie globale et de survie sans récurrence. Il s'agissait d'une méta-analyse qui comparait les différents protocoles de chimiothérapie en situation néo-adjuvante ou adjuvante chez 3946 patientes. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale, la progression de la maladie et les récurrences locorégionales ou à distance. Aucune différence significative n'a été retrouvée, concernant le décès (RR=1,00, 95% CI=0,90-1,12), la progression de la maladie (RR=0,99, 95% CI=0,91-1,07) ou la survenue de métastases à distance (RR=0,94, 95% CI=0,83-1,06). Cependant, une augmentation significative du risque de récurrence locorégionale a été mise en évidence en cas de CNA (RR=1,22, 95% CI=1,04-1,43; $p=0,01$) pour les patientes ayant eu une radiothérapie sans chirurgie préalable [7].

Plus récemment, ces résultats ont été confirmés par une étude, celle de Pilloy et al, qui n'a pas montré de différence significative entre les groupes traitement conservateur et traitement non conservateur en ce qui concerne le taux de récurrence locorégionale (21% et 17% respectivement, $p=0,47$), de récurrence à distance (34% et 46% respectivement, $p=0,09$), la survie globale ($p=0,35$), et la survie sans récurrence ($p=0,60$) [8].

III. Protocoles de CNA

Pour les cancers du sein infiltrants localisés, les protocoles de chimiothérapie associent classiquement, de manière combinée ou séquentielle, une à trois molécules anti-cancéreuses appartenant aux familles des anthracyclines (doxorubicine, épirubicine, adriamycine), des taxanes (docetaxel, paclitaxel) et/ou des anti-métabolites (5-fluoro-uracile) à un agent alkylant (cyclophosphamide). Le traitement est généralement administré pendant 4 à 8 cycles, espacés de 3 semaines. Une thérapie ciblant HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie, et en cas de surexpression significative de ce récepteur.

IV. Indications actuelles de la CNA

L'indication actuelle de la CNA est de réduire la taille tumorale afin de pouvoir réaliser un traitement conservateur du sein chez des patientes qui étaient initialement éligibles qu'à une mastectomie totale [6,9,10], sans pour autant modifier la survie globale et la survie sans récurrence. Cette augmentation du nombre de traitement conservateur est associée à une amélioration de la qualité de vie et à une réduction du besoin de reconstruction mammaire. Dans la littérature le taux moyen de traitement conservateur après CNA est compris entre 32 et 68% [6,8,11,12]. Elle permet également de diminuer le volume d'excision chez des patientes chez qui le traitement conservateur était déjà possible, de diminuer le taux de reprise chirurgicale pour des berges non saines après traitement conservateur [13], de faire régresser l'atteinte ganglionnaire et donc la dissection ganglionnaire axillaire [4].

La Haute Autorité de Santé recommande la CNA en cas de cancer infiltrant, volumineux et/ou inflammatoire afin de réduire le volume tumoral.

Actuellement, la place de la CNA pour d'autres indications que la conservation mammaire n'est pas consensuelle.

Les recommandations de Saint Gallen 2017 et de l'ESMO 2017 proposaient une CNA pour les cancers du sein triple négatif (TNBC), HER2 positif, les cancers proliférants ou dans les cancers luminaux avec atteinte ganglionnaire dans le but d'évaluer la réponse à la CNA et de permettre un traitement conservateur en cas de réponse suffisante [14,15]. Dans le cas contraire des traitements adjuvants pourront être réalisés et ajustés en fonction du type histologique de la tumeur (TNBC et HER2 positif) et du type de chimiothérapie déjà reçu au préalable [14,15]. Plus récemment les recommandations de Saint Gallen et NCCN 2019 proposaient d'instaurer un traitement néoadjuvant en 1^{er} intention chez les tumeurs TNBC et HER2 positives, quelques soit la faisabilité du traitement conservateur initial [16].

V. Autres avantages de la CNA

La CNA permettrait d'évaluer « *in vivo* » la sensibilité de la tumeur aux thérapies systémiques en appréciant la réponse histologique. Deux grandes méta-analyses ont montré que la survie à long terme des patientes qui n'obtiennent pas de réponse histologique complète (pCR) est inférieure aux patientes qui obtiennent une pCR, surtout dans les cas de cancer du sein TNBC et HER2 positif [17,18]. Pourtant, il a été récemment démontré que leurs survies pourraient être améliorés par un traitement adjuvant après CNA. L'essai CREATE-X a démontré que la capécitabine améliorait significativement la survie sans récidive à 5 ans (HR 0,58; IC 95% 0,39 à 0,87) et la survie globale (HR 0,52; IC à 95%: 0,30 à 0,90) chez les patientes présentant une tumeur TNBC [19]. Plus récemment, l'essai KATHERINE a randomisé 1486 patients présentant une maladie invasive résiduelle HER2 positive à la suite d'un traitement par CNA [20]. Les patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant par T-DM1 ou trastuzumab pendant 14 cycles. Les résultats étaient significativement en faveur de l'utilisation du T-DM1 avec un taux de survie sans récidive à 3 ans de 88,3% contre 77,0% dans le groupe trastuzumab (HR 0,50 ; IC de 95% : 0,39 à 0,64). Au vu de ces données, la réponse tumorale à la CNA est donc un moyen d'adapter le traitement adjuvant soit en appliquant une désescalade thérapeutique pour les patientes ayant obtenues une pCR, ou au contraire une escalade thérapeutique avec l'instauration de traitement adjuvant adapté pour les patientes n'ayant pas obtenu de pCR.

La CNA permet également d'éviter tout retard dans l'instauration des traitements systémiques suite à des complications chirurgicales.

La CNA permettrait d'avoir théoriquement une action précoce sur les micro-métastases en inhibant les facteurs de croissance, ce qui modifierait potentiellement l'évolution naturelle de la tumeur en prévenant l'émergence de clones résistants.

VI. Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

Les facteurs prédictifs sont des caractéristiques associées à la sensibilité ou à la résistance au traitement.

VI.1. Liés aux caractéristiques tumorales

- Le statut négatif des récepteurs hormonaux (RH)[21].
- La prolifération tumorale, explorée par le grade SBR, l'index mitotique ou encore le Ki67 [22,23].

L'absence de récepteurs hormonaux et la prolifération tumorale élevée sembleraient être l'association la plus performante pour prédire la chimio sensibilité[24].

- Le type histologique. Les carcinomes canalaux infiltrants (CCI) répondent ainsi mieux à la chimiothérapie que les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) [25].
- La taille tumorale. Les tumeurs de petite taille présentent de meilleurs taux de réponses [26].
- La sur-expression du récepteur HER2. L'adjonction d'une thérapie ciblée par inhibiteurs d'HER2 à la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie et la réponse clinique et histologique au traitement [27–29].
- Le sous-type moléculaire de cancer du sein. Les études des profils génomiques et protéiques ont permis d'identifier des sous-types moléculaires de cancer du sein, qui apparaissent comme de nouveaux facteurs prédictifs. On recense 6 grandes sous-unités de cancer du sein : luminaux A, B et C, normal-like, basaux et HER2 positifs. Rouzier et al ont montré que ces différents sous-types de cancer du sein se comportent différemment dans leur sensibilité à la chimiothérapie néoadjuvante [30]. Chez les patientes traitées en situation néoadjuvante pour un cancer du sein, une réponse histologique complète était obtenue plus fréquemment dans les sous-types TNBC et HER2 positifs.

Les biomarqueurs prédictifs du bénéfice de la chimiothérapie sont différents selon les sous-types de tumeur. Par exemple, les mutations du gène suppresseur de tumeur p53 sont associées au phénotype basal [31] qui est un sous-type hautement sensible aux anthracyclines [30].

VI.2. Liés à l'hôte

- L'âge. Les femmes jeunes ont plus de chances d'atteindre une réponse histologique complète (pCR), particulièrement pour les cancers TNBC et les tumeurs RH positifs et HER 2 négatif [32].
- L'indice de masse corporelle (IMC). L'obésité semble associée à une moins bonne réponse à la chimiothérapie ainsi qu'à une diminution de la survie globale ou sans récurrence [33].
- L'infiltrat immunitaire. Un infiltrat lymphocytaire tumoral important est associé à une meilleure réponse [34].

VI.3. Liés aux drogues administrées

- Le protocole de traitement. Chez les patientes traitées en situation néoadjuvante pour un cancer du sein, une pCR est obtenue plus fréquemment en cas de traitement séquentiel par anthracyclines et taxanes par rapport aux anthracyclines seules [35].
- Le nombre de cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Le standard correspond à 6-8 cycles avec une adaptation du nombre de cures en fonction de la toxicité. L'augmentation du nombre de cycles améliore le taux de RHC (pour 2 cycles supplémentaires: OR=1,2 [1,04-1,34]; p=0,009), cependant au prix d'une hausse de la toxicité, notamment hématologique [36].
- La dose totale de chimiothérapie reçue. L'augmentation des doses cumulatives d'anthracyclines ou de taxanes améliorent également la RHC [35].

VII. Objectif de l'étude

Les facteurs de chimiosensibilité que nous venons de détailler peuvent nous orienter sur la réponse tumorale à la chimiothérapie et par extrapolation sur la capacité à réaliser par la suite un traitement conservateur. Cependant peu d'études se sont intéressées directement à l'identification des facteurs prédictifs de traitement conservateur.

L'objectif de ce travail était d'identifier les facteurs associés à la réalisation d'un traitement conservateur aussi bien au niveau mammaire que au niveau axillaire chez des patientes traitées par CNA pour un cancer du sein. Au niveau axillaire, l'enjeu actuel réside surtout chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire initial. L'objectif dans cette population était d'identifier avec précision les patientes qui pourraient potentiellement bénéficier d'un traitement conservateur axillaire (ganglion sentinelle), parce que présentant une réponse axillaire complète après CNA.

MATERIEL ET METHODES

I. Population étudiée

Nous avons analysé une cohorte rétrospective de 1199 patientes atteintes d'un cancer du sein invasif T1-3NxM0 uni focale, unilatérale, non récidivant (Cohorte NEOREP, numéro de déclaration CNIL 1547270) traitées par CNA à l'Institut Curie entre 2002 et 2012.

Nous avons exclu les tumeurs T4 (inflammation, paroi thoracique ou invasion de la peau) et toutes les patientes chez qui l'information concernant l'infiltrat lymphocytaire pré et post opératoire ainsi que la présence de lésions in situ en pré et post opératoire n'était pas disponibles.

Au final la cohorte était composée de 717 patientes.

Les informations sur les caractéristiques cliniques (âge, statut ménopausique, indice de masse corporelle) et les caractéristiques de la tumeur (taille de la tumeur, implication des ganglions lymphatiques, index mitotique, ki67, grade histologique de la tumeur, statut du récepteur des œstrogènes (RE), statut du récepteur de la progestérone (RP), statut HER2 et réponse histologique à la CNA) ont été extraites du dossier médical électronique.

II. Séquences de traitement

Toutes les patientes ont eu une biopsie avant l'instauration du traitement.

La taille radiologique était évaluée par l'IRM pré-traitement si disponible, et par l'échographie en cas d'absence d'IRM.

Toutes les patientes ont reçu un traitement par chimiothérapie néoadjuvante (traitement séquentiel par anthracyclines puis taxanes dans la majorité des cas) associé éventuellement à une thérapie ciblée par trastuzumab en cas de tumeur d'HER2 positive.

La chirurgie était pratiquée 4 à 6 semaines après la fin de chimiothérapie.

Au niveau mammaire la possibilité de réaliser un traitement conservateur était évaluée par le chirurgien, à partir des critères suivants :

- rapport entre la taille tumorale résiduelle et le volume mammaire.
- localisation tumorale. En effet la possibilité de réaliser un traitement conservateur est plus difficile en cas de localisation interne.
- le désir de la patiente.

La présence de lésions bifocales de proximité n'était pas à un frein à la pratique d'un traitement conservateur, toutefois une mastectomie était systématiquement réalisée en cas de lésions bicentriques. Dans tous les cas, pour augmenter les possibilités d'effectuer un traitement conservateur, une technique d'oncoplastie était réalisée dès que cela était possible.

Au début de l'étude, le traitement de référence au niveau axillaire après CNA était la réalisation d'un curage axillaire. Puis nous avons réalisé la technique du ganglions sentinelle après CNA en l'absence d'atteinte ganglionnaire initiale prouvée.

Les marges étaient considérées comme saines lorsqu'on ne retrouvait pas de cellules tumorales infiltrantes sur les berges glandulaires encrées, ou que la lésion in situ était située à au moins 2mm des berges. En cas de berges non saines nous réalisions un deuxième traitement conservateur si le volume mammaire restant le permettait tout en obtenant des marges satisfaisantes, en revanche si celui-ci ne le permettait pas une mastectomie totale était alors réalisée.

Une radiothérapie complémentaire adjuvante était réalisée de façon systématique si un traitement conservateur était réalisé. En cas de traitement radical une radiothérapie adjuvante était réalisée en cas de lésions classées T3-T4 ou présentant une atteinte ganglionnaire.

Les traitements adjuvants étaient ensuite administrés en fonction des caractéristiques tumorales : hormonothérapie adjuvante pour une durée de 5 ans pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux ou chimiothérapie par trastuzumab en cas de tumeur HER2 positive, poursuivie pour une durée totale d'un an. Certaines patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante complémentaire, en fonction de l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

III. Anatomopathologie

III.1 Evaluation statut HER2

Le statut HER2 était déterminé conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

III.2 Evaluation des récepteurs hormonaux : RE et RP

L'expression des récepteurs hormonaux a été analysée par immunohistochimie. Les tumeurs étaient considérées positives pour les récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone si 10% des cellules carcinomateuses présentaient une coloration positive, comme le recommandaient les directives européennes.

III.3 Evaluation des sous types

Le sous type Luminal A était défini par l'expression de récepteurs aux œstrogènes et ou à la progestérone et une expression de HER2 négative avec une faible prolifération. Le sous type Luminal B était défini par l'expression de récepteurs aux œstrogènes et ou à la progestérone avec une forte prolifération et une expression de HER2 négative. Dans notre étude les sous-types Luminal A et B ont été regroupé en Luminal. Le sous-type HER2 positif était défini par l'expression du récepteur HER2 et enfin le sous-type triple négatif est défini par l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes à la progestérone et à l'HER2.

III.4 Evaluation du grade histologique

Le grade histologique a été décrit selon la modification d'Elston-Ellis du système de classement de Scarff-Bloom-Richardson.

III.5 Evaluation de la réponse histologique

La pCR désigne la réponse histologique. Elle a été définie comme l'absence de cellules cancéreuses invasives résiduelles dans les ganglions lymphatiques du sein et axillaires (ypT0/is + / ypN0).

IV. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été comparées par des tests de Chi2 ou des tests de Fisher.

Les variables quantitatives ont été comparées par des tests de Student.

Afin d'évaluer les facteurs prédictifs de traitement conservateur d'une part, et de ganglion négatif en post opératoire d'autre part, les caractéristiques démographiques et pathologiques des patientes ont été étudiées en analyse univariée (régression logistique). Les variables atteignant une significativité de 0,2 ont ensuite été incluses dans un modèle multivarié, afin de dégager les prédicteurs indépendants sur notre population.

Une interaction entre les sous types tumoraux et la réponse histologique a été introduite afin d'évaluer un potentiel impact différent de la pCR dans les différents sous types.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R version 3.3. (R Core Team, <https://www.R-project.org/>, 2017). Le seuil de significativité était de 5%.

V. Ethique

Approuvée par le groupe d'étude sur le cancer du sein de l'Institut Curie, l'étude a été menée conformément aux règles institutionnelles et éthiques concernant la recherche sur des échantillons de tissus et des patientes.

Le consentement éclairé des patients n'était pas requis.

RESULTATS

I. Caractéristiques clinico- pathologiques des patientes de l'étude.

La cohorte était composée de 717 patientes.

L'âge moyen de la population étudiée était de 48,1 ans (tableau 1). La majorité des patientes n'était pas ménopausée (63,5%, n= 451). L'IMC moyen était de 24,7Kg/m2.

Les caractéristiques cliniques ont été recueillies dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population.

Variable	Catégorie	Population globale (n=717)	Sous-type			p-value
			Luminal (n=224)	TNBC (n=318)	HER2 (n=175)	
Age		48,1 (10,3)	48,17 (9,92)	48,46 (10,4)	47,36 (10,7)	0,52
	>40	538 (75)	177 (79)	239 (75,2)	122 (69,7)	0,1
	<40	179 (25)	47 (21)	79 (24,8)	53 (30,3)	
IMC		24,7 (4,7)	24,81 (5,02)	24,93 (4,69)	24,16 (4,21)	0,2
	20-25	371 (51,8)	109 (48,7)	160 (50,5)	102 (58,3)	0,19
	< 20	83 (11,6)	30 (13,4)	31 (9,8)	22 (12,6)	
	26-30	166 (23,2)	50 (22,3)	84 (26,5)	32 (18,3)	
	> 30	96 (13,4)	35 (15,6)	42 (13,2)	19 (10,9)	
Antécédents familiaux de cancer du sein		196 (27,5)	62 (27,8)	77 (24,3)	57 (32,8)	0,13
Ménopause		259 (36,5)	74 (33,3)	124 (39,5)	61 (35,1)	0,31

Les variables qualitatives sont données en n (%) et les variables quantitatives en moyenne (+/- DS)

Les caractéristiques des tumeurs avant la chimiothérapie sont résumées dans le tableau 2.

La lésion était située préférentiellement dans les quadrants externes (n=387, 56,2%). La taille clinique était supérieure à 20mm dans la majorité des cas (n=652, 91,1%).

Le sous type prédominant était le sous-type triple négatif (n=318, 44%, $p<0,0001$). L'examen anatomopathologique réalisé sur les biopsies mettait en évidence la présence de carcinome canalaire in situ chez 15,6% (n=112, $p=0,003$). Un envahissement ganglionnaire était objectivé en préopératoire chez 60,6% des patientes (n=434).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la taille tumorale ($p= 0,33$) et l'envahissement ganglionnaire ($p= 0,063$), entre les différents sous-types.

Tableau 2 : caractéristiques tumorales avant la chimiothérapie néoadjuvante

Variable	Catégorie	Population globale (n=717)	Sous-type			p-value
			Luminal (n=224)	TNBC (n=318)	HER2 (n=175)	
Côté	Droit	347 (48,4)	113 (50,4)	145 (45,6)	89 (50,9)	0,41
	Gauche	370 (51,6)	111 (49,6)	173 (54,4)	86 (49,1)	
Localisation	QE	387 (56,2)	120 (57,7)	184 (59)	83 (49,1)	0,13
	QI	131 (19)	38 (18,3)	61 (19,6)	32 (18,9)	
	QC	171 (24,8)	50 (24)	67 (21,5)	54 (32)	
Stade T pré-opératoire	1	47 (6,6)	10 (4,5)	27 (8,5)	10 (5,7)	0,17
	2	481 (67,1)	162 (72,3)	206 (64,8)	113 (64,6)	
	3 et 4	189 (26,4)	52 (23,2)	85 (26,7)	52 (29,7)	
Stade N pré-opératoire	0	282 (39,4)	80 (35,9)	140 (44)	62 (35,4)	0,063
	1	400 (55,9)	136 (61)	159 (50)	105 (60)	
	2 et 3	34 (4,7)	7 (3,1)	19 (6)	8 (4,6)	
Histologie	Canalaire	660 (92)	201 (89,7)	290 (92,1)	169 (97,1)	<0,0001
	Lobulaire	21 (2,9)	16 (7,1)	4 (1,3)	1 (0,6)	
	Autre	32 (4,5)	7 (3,1)	21 (6,7)	4 (2,3)	
Grade	1	16 (2,3)	11 (5)	5 (1,6)	0 (0)	<0,0001
	2	195 (27,8)	109 (50)	35 (11,2)	51 (29,7)	
	3	491 (69,9)	98 (45)	272 (87,2)	121 (70,3)	
Index mitotique		24 (20,8)	16,61 (17,2)	31,84 (22,7)	19,39 (16,3)	<0,0001
	0-10	189 (27,7)	91 (42,9)	48 (15,9)	50 (29,4)	
	> 11 et < 22	200 (29,3)	63 (29,7)	76 (25,2)	61 (35,9)	
	>22	294 (43)	58 (27,4)	177 (58,8)	59 (34,7)	
Infiltrat lymphocytaire pré CNA		24,2 (20,1)	16,53 (14,4)	28,28 (23,3)	26,47 (17,1)	<0,0001
	0-10	266 (37,2)	114 (50,9)	106 (33,4)	46 (26,3)	<0,0001
	> 11 et < 59	370 (51,7)	104 (46,4)	154 (48,6)	112 (64)	
	> 60	80 (11,2)	6 (2,7)	57 (18)	17 (9,7)	
CCIS pré CNA	Absence CCIS pré-CNA	605 (84,4)	188 (83,9)	282 (88,7)	135 (77,1)	0,0033
	CCIS pré-CNA	112 (15,6)	36 (16,1)	36 (11,3)	40 (22,9)	
Taille clinique		45 (20,6)	44,53 (18,1)	45,71 (21,5)	44,46 (21,9)	0,73
	< 20	64 (8,9)	16 (7,2)	28 (8,8)	20 (11,4)	0,33
	> 20	652 (91,1)	207 (92,8)	290 (91,2)	155 (88,6)	
Atteinte ganglionnaire initiale	0	282 (39,4)	80 (35,9)	140 (44)	62 (35,4)	0,063
	1	400 (55,9)	136 (61)	159 (50)	105 (60)	
	2 et 3	34 (4,7)	7 (3,1)	19 (6)	8 (4,6)	
Taille lésionnelle imagerie pré CNA		33,6 (16)	33,73 (17)	33,82 (15,3)	32,95 (16)	0,84

Les variables qualitatives sont données en n (%) et les variables quantitatives en moyenne (+/- DS),

QE : quadrants externes / QI : quadrants internes / QC : quadrants centraux , CNA : chimiothérapie néoadjuvante

Les modalités thérapeutiques ont été résumées dans le tableau 3.

Les patientes ont reçu en moyenne 7,5 cycles de chimiothérapie selon un protocole séquentiel. Au total, 503 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur, ce dernier était réalisé préférentiellement dans le sous type TNBC (76,7%) et dans le sous type HER2 positif (70,3%) ($p=0,00032$). Une technique d'oncoplastie a été réalisée chez 178 patientes (24,9%) ($p=0,00014$).

Six cent quatre-vingt-quatorze patientes (96,8%, $p=0,011$) ont eu un curage axillaire.

Tableau 3 : les modalités thérapeutiques.

Variable	Catégorie	Population globale (n= 717)	Sous type			p-value
			Lumina I (n=224)	TNBC (n=318)	HER2 (n=175)	
Nombre de cycle de chimio		7,5 (1,4)	7,696 (0,912)	7,343 (1,78)	7,634 (0,924)	0,006
Protocole	Séquentiel	609 (84,9)	212 (94,6)	241 (75,8)	156 (89,1)	<0,0001
	Non séquentiel	108 (15,1)	12 (5,4)	77 (24,2)	19 (10,9)	
Herceptin	Pas de traitement anti-HER2	570 (79,5)	223 (99,6)	317 (99,7)	30 (17,1)	<0,0001
	Traitement anti-HER2	147 (20,5)	1 (0,4)	1 (0,3)	145 (82,9)	
Chirurgie	Mastectomie	214 (29,8)	88 (39,3)	74 (23,3)	52 (29,7)	0,00032
	Tumorectomie	503 (70,2)	136 (60,7)	244 (76,7)	123 (70,3)	
Oncoplastie	Pas de technique d'oncoplastie	537 (75,1)	159 (71,6)	262 (82,4)	116 (66,3)	0,00014
	Technique d'oncoplastie	178 (24,9)	63 (28,4)	56 (17,6)	59 (33,7)	
Chirurgie axillaire	Curage axillaire	694 (96,8)	223 (99,6)	302 (95)	169 (96,6)	0,011
	Ganglion sentinelle	23 (3,2)	1 (0,4)	16 (5)	6 (3,4)	

Les variables qualitatives sont données en n(%) et les variables quantitatives en moyenne (+/- DS)

Après CNA, la réponse clinique complète a été obtenue dans 52% des cas et de façon préférentielle pour les sous-types triple négatif (n=175, 55%) et HER2 positif (n=112, 64%). La réponse histologique complète a été obtenue dans 28,2% des cas (n=202) : 38,4% (n= 122) pour les cancers triple négatif, 38,9% (n=68) pour les cancers Her2 positif et 5,4% (n=12) pour les cancers luminaux (p< 0,0001).

Au niveau ganglionnaire 61,9% des patientes ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire en post opératoire (n=444) avec une différence statistiquement significative entre les sous-types (p < 0,0001) : 74,2%(n=23) pour les cancers triple négatif et 73,7% (n=129) pour les cancers HER2 positifs. L'examen anatomopathologique final mettait en évidence la présence de carcinome canalaire in situ chez 44,4%(n=318) avec une prédominance dans le sous type luminal (n= 142, 63,4%, p<0,0001).

Les caractéristiques tumorales après chimiothérapie néoadjuvante sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Les caractéristiques tumorales après CNA.

Variable	Catégorie	Population globale (n=717)	Sous-type			p-value
			Luminal (n=224)	TNBC (n=318)	HER2 (n=175)	
Réponse clinique	Complète	202 (28,2)	12 (5,4)	122 (38,4)	68 (38,9)	<0,0001
Taille lésionnelle imagerie post-CNA		16,3 (15,4)	20,87 (15,7)	14,27 (14,6)	14,02 (15,2)	<0,0001
Réponse radiologique	Complète	135 (19,8)	16 (7,40)	76 (25,40)	43 (25,40)	<0,0001
Taille histologique		18,1 (19,1)	24,36 (19,7)	15,76 (17,7)	14,45 (19,1)	<0,0001
	> 20	218 (33)	90 (44,60)	92 (31)	36 (22,40)	<0,0001
Atteinte ganglionnaire post-CNA		273 (38,1)	145 (64,70)	82 (25,80)	46 (26,30)	<0,0001
CCIS post CNA		318 (44,4)	142 (63,40)	77 (24,20)	99 (56,60)	<0,0001
Réponse histologique	Complète	373 (52)	86 (38,4)	175 (55)	112 (64)	<0,0001
	Partielle	309 (43,1)	129 (57,6)	122 (38,4)	58 (33,1)	
	Stabilité ou progression	35 (4,9)	9 (4)	21 (6,6)	5 (2,9)	

Les variables qualitatives sont données en n (%) et les variables quantitatives en moyenne (+/- DS)

II. Facteurs prédictifs de traitement conservateur mammaire

II.1. Analyse univariée

Un traitement conservateur a été possible chez 70,2% des patientes (n=503, p =0,00032).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de traitement conservateur après CNA étaient :

- Le sous type triple négatif (OR : 2,13 IC95% [1,47-3,1] p<0,0001)
- L'index mitotique (p =0,021)
 - o >11 et < 22 : (OR : 1,63 IC95% [1,08 – 2,48])
 - o > 22 : (OR : 2,49 IC95% [1,67-3,7])

Les facteurs prédictifs de non-réalisation d'un traitement conservateur étaient :

- La taille tumorale supérieure à 20mm en pré-CNA (OR : 0,31 IC95% [0,14-0,66] p=0,0024)
- L'atteinte ganglionnaire initiale (OR 0,61 IC95% [0,44-0,86] p =0,0049)
- La taille radiologique en pré-CNA (OR : 0,97 IC95% [0,96-0,98] p < 0,0001)
- L'histologie de type lobulaire (OR : 0,12 IC95% [0,04-0,33] p<0,0001)
- Le grade 2 (OR : 0,18 IC95% [0,04-0,84] p = 0,028)
- Le stade N pré-opératoire (p = 0,013)
 - o 1 : (OR : 0,61 IC95% [0,44 – 0,86])
 - o 2 et 3 : (OR : 0,35 IC95% [0,17 – 0,73])
- La réponse histologique (p < 0,0001)
 - o Partielle (OR : 0,41 IC95% [0,29 – 0,57])
 - o Stabilité ou progression (OR : 0,13 IC95% [0,06-0,27])

Les résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : facteur prédictif de traitement conservateur mammaire après analyse univariée

Variable	Catégorie	OR	p-value
Âge		1[0,99-1,02]	0,78
	<40	0,88 [0,61- 1,27]	0,5
IMC		1,04 [1-1,07]	0,049
	20-25	1	0,79
	<20	0,93 [0,56-1,55]	
	26-30	1,01 [0,68-1,51]	
	>30	1,6 [0,94-2,73]	
Ménopause		0,99 [0,71-1,38]	0,96
Côté	Droit	1	0,12
	Gauche	0,77 [0,56-1,07]	
Localisation	Quadrants externes	1	0,58
	Quadrants internes	1,14 [0,72-1,81]	
	Quadrants centraux	0,52 [0,36-0,76]	
Taille clinique initiale		0,97 [0,96-0,98]	<0,0001
	>20	0,31 [0,14-0,66]	0,0024
Atteinte ganglionnaire initiale	0	1	0.0049
	1	0,61 [0,44-0,86]	
Taille à l'imagerie pré-CNA		0,97 [0,96-0,98]	< 0,0001
Histologie	Canalaire	1	0,0001
	Lobulaire	0,12 [0,04-0,33]	
	Autre	0,56 [0,27-1,17]	
Sous-type	Luminal	1	<0,0001
	TNBC	2,13 [1,47-3,1]	
	HER2	1,53 [1-2,33]	
Grade	1	1	0,028
	2	0,18 [0,04-0,84]	
	3	0,41 [0,09-1,85]	
Index mitotique		1,02 [1,01-1,03]	<0,0001
	0-10	1	0,021
	>11<22	1,63 [1,08-2,48]	
	>22	2,49 [1,67-3,7]	
Infiltrat lymphocytaire pré-CNA	0-10	1	0,17
	>11 <59	1,27 [0,9-1,77]	
	>=60	2,73 [1,43-5,2]	
CCIS pré-CNA		0,69 [0,45-1,06]	0,09
Stade T pré-opératoire	1	1	0,3
	2	0,66 [0,3-1,45]	
	3 et 4	0,22 [0,1-0,49]	
Stade N pré-opératoire	0	1	0,013
	1	0,65 [0,46-0,91]	
	2 et 3	0,35 [0,17-0,73]	
Nombre cycle chimiothérapie		1,06 [0,94-1,2]	0,31
Protocole	Séquentiel	1	0,61
	Non séquentiel	1,13 [0,71-1,77]	
Réponse histologique	Réponse complète	1	< 0,0001
	Réponse partielle	0,41 [0,29-0,57]	
	Stabilité ou progression	0,13 [0,06-0,27]	

II.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de traitement conservateur étaient :

- L'IMC (OR : 1,08 IC95% [1,03-1,13] p=0,002)

Les facteurs prédictifs de non-réalisation d'un traitement conservateur étaient :

- La taille clinique initiale (OR : 0,97 IC95% [0,96-0,98] p < 0,001)
- L'histologie de type lobulaire (OR : 0,18 IC95% [0,05-0,73] p < 0,016)
- Le grade
 - o 2 : (OR : 0,1 IC95% [0,02-0,65] p = 0,016)
 - o 3 : (OR : 0,14 IC95% [0,02-0,89] p = 0,037)
- La réponse histologique
 - o Partielle (OR : 0,55 IC95% [0,36 – 0,85] p= 0,006)
 - o Stabilité ou progression (OR : 0,07 IC95% [0,03-0,16] p < 0,001)
- La taille radiologique (p=0,03)

Les résultats de l'analyse multivariée sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : facteur prédictif de traitement conservateur mammaire après analyse multivariée

Variable	Catégorie	OR	IC	p-value
IMC		1,08	[1,03-1,13]	0,002
Taille clinique		0,97	[0,96-0,98]	<0,001
Histologie	Canalaire	1		0,015
	Lobulaire	1,18	[0,05-0,73]	
	Autre histologie	0,44	[0,17-1,14]	
Sous-type	Luminal	1		0,110
	Triple négatif	1,75	[1,04-2,96]	
	HER2	1,32	[0,77-2,27]	
Grade	1	1		0,033
	2	0,1	[0,02-0,65]	
	3	0,14	[0,02-0,89]	
CCIS pré CNA		0,61	[0,36-1,05]	0,075
Stade N pré opératoire	0	1		0,087
	1	0,69	[0,45-1,06]	
Réponse histologique	Complète	1		< 0,0001
	Partielle	0,55	[0,36-0,85]	
	Stabilité ou progression	0,07	[0,03-0,16]	
Taille radiologique pré-opératoire				0,03

La relation entre la taille tumorale à l'imagerie pré-opératoire et la probabilité d'obtenir un traitement conservateur n'était pas linéaire. La modélisation de la relation est représentée par la Figure 1.

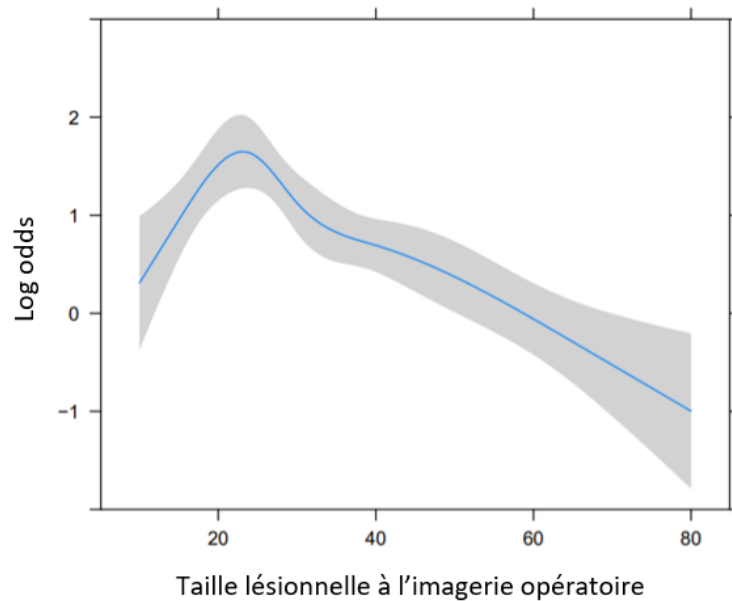


Figure 1 : Modélisation de la relation entre la taille tumorale à l'imagerie pré opératoire et la probabilité d'obtenir un traitement conservateur. *En dessous de 20mm la probabilité d'avoir un traitement conservateur augmente. Au-dessus de 20mm la probabilité d'obtenir un traitement conservateur décroît en fonction de la taille à l'imagerie.*

III. Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post opératoire

III.1. Analyse univariée

Une atteinte ganglionnaire était objectivée chez 434 patientes (60,6%) avant de débiter la CNA. Sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, une atteinte ganglionnaire n'était retrouvée que dans 38,1% des cas (n=273).

Le tableau 7 résume la corrélation entre l'envahissement ganglionnaire pre et post traitement par CNA.

On constate qu'après un traitement par CNA, 20,96 % (n=57) des patientes qui ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire axillaire initiale, présentaient un envahissement ganglionnaire en post opératoire. Inversement 49,32 % (n= 219) des patientes qui avaient une atteinte ganglionnaire avant la CNA, avaient une réponse axillaire complète puisqu'elles ne présentaient plus d'envahissement ganglionnaire après la chirurgie.

Tableau 7 : Evolution de l'envahissement ganglionnaire avant et après la CNA.

	N – post-opératoire	N+ post-opératoire
N- pré-CNA	225 (79,04)	57 (20,96)
N+ pré-CNA	219 (49,32)	215 (50,68)

Les variables qualitatives sont données en n(%)

Afin de prédire l'envahissement ganglionnaire après CNA, nous avons réalisé une analyse univariée, en utilisant dans un premier temps uniquement les données pré-opératoires. Les résultats sont résumés dans le tableau 8.

Les facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire après CNA étaient :

- La taille clinique (OR : 0,99 IC95% [0,98-0,99] $p < 0,001$)
- L'histologie de type lobulaire (OR : 0,18 IC95% [0,07-0,51] $p < 0,001$)
- La présence d'un carcinome canalaire in situ en pré-CNA (OR : 0,58 IC95% [0,39-0,88] $p = 0,009$)
- La présence d'une atteinte ganglionnaire en pré-opératoire (OR : 0,26 IC95% [0,18-0,36] $p = 0,0001$)
- La réponse histologique à la CNA ($p < 0,0001$)
 - o Partielle (OR : 0,40 IC95% [0,29 – 0,56])
 - o Stabilité ou progression (OR : 0,47 IC95% [0,23-0,94])

Les facteurs prédictifs de non-envahissement ganglionnaire après CNA étaient :

- La localisation : Quadrants internes (OR : 2,1 IC95% [1,35-3,26] $p < 0,001$)
- Le sous type ($p < 0,0001$)
 - o Triple négatif : (OR : 5,28 IC95% [3,64-7,66])
 - o HER2 : (OR : 5,15 IC95% [3,33-7,94])
- L'index mitotique ($p = 0,003$)
 - o 11-22 : (OR : 1,83 IC95% [1,22-2,75])
 - o > 22 : (OR : 2,81 IC95% [1,92-4,11])
- Infiltrat lymphocytaire : > 60 (OR : 3,56 IC95% [1,93-6,56] $p > 0,048$)

Tableau 8 : Facteurs prédictifs d’envahissement ganglionnaire après CNA en analyse univariée (variables pré-opératoires uniquement)

Variable	Catégorie	OR	IC	p_value
Âge		0,99	[0,98-1,01]	0,37
	<40	1,39	[0,97-1,99]	0,072
IMC		0,99	[0,96-1,02]	0,51
	20-25	1		0,37
	<20	1,26	[0,76-2,08]	
	26-30	0,74	[0,51-1,07]	
	>30	1,27	[0,79-2,05]	
Ménopause		0,94	[0,68-1,28]	0.69
Côté	Droit	1		0,86
	Gauche	0,97	[0,72-1,32]	
Localisation	Quadrants externes	1		0,00095
	Quadrants internes	2,1	[1,35-3,26]	
	Quadrants centraux	1,36	[0,94-1,98]	
Taille clinique		0,99	[0,98-0,99]	0,001
	>20	0,61	[0,35-1,08]	0,091
Taille radiologique pré-CNA		0,99	[0,98-1]	0,0044
Histologie	Canalaire	1		0,0011
	Lobulaire	0,18	[0,07-0,51]	
	Autre	1,13	[0,53-2,38]	
Sous-type	Luminal	1		<0,0001
	TNBC	5,28	[3,64-7,66]	
	HER2	5,15	[3,33-7,94]	
Grade	1	1		0,62
	2	0,77	[0,28-2,14]	
	3	2,32	[0,85-6,29]	
Index mitotique		1,02	[1,01-1,03]	<0,0001
	0-10	1		0,0033
	> 11 et < 22	1,83	[1,22-2,75]	
	>22	2,81	[1,92-4,11]	
Infiltrat lymphocytaire pré-opératoire	0-10	1		0,048
	> 11 et < 59	1,38	[1-1,9]	
	> 60	3,56	[1,93-6,56]	
CCIS pré-CNA		0,58	[0,39-0,88]	0,0094
Stade N pré-opératoire	0	1		<0,0001
	1	0,26	[0,18-0,37]	
	2 et 3	0,23	[0,11-0,47]	
Atteinte ganglionnaire initiale	0	1		<0,0001
	1	0,26	[0,18-0,36]	
Nombre de cycle de chimio		1		0,5
Protocole	Séquentiel	1		0,5
	Non séquentiel	1,16	[0,75-1,77]	
Réponse histologique	Complète	1		<0,0001
	Partielle	0,4	[0,29-0,56]	
	Stabilité ou progression	0,47	[0,23-0,94]	

III.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post-opératoire après CNA étaient :

- La présence d'un CCIS en pré-CNA (OR : 0,36 IC95% [0,21-0,61] p = 0,0002)
- Le stade N pré-opératoire
 - 1 : (OR : 0,2 IC95% [0,13-0,31] p < 0,0001)
 - 2-3 : (OR : 0,18 IC95% [0,07-0,46] p = 0,0004)
- La réponse histologique après CNA
 - Partielle (OR : 0,5 IC95% [0,33 – 0,76] p =0,001)
 - Stabilité ou progression (OR : 0,26 IC95% [0,11 – 0,62] p = 0,002)

Les facteurs prédictifs de non-envahissement ganglionnaire après CNA étaient :

- La localisation au niveau QSI/QIE (OR : 2,01 IC95% [1,16 – 3,47] p = 0,012)
- Le sous type
 - Triple négatif (OR : 5,76 IC95% [3,62-9,17] p < 0,0001)
 - HER2 (OR : 6,22 IC95% [3,65- 10,59] p < 0,0001)

Ces données sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire après CNA en analyse multivariée (variables préopératoires uniquement)

Variable	Catégorie	Odds.Ratio	IC	p-value
Localisation	UQS / QSE/ UQE	1		0,0356
	QSI/QIE	2,01	[1,16-3,47]	
	UQInt/UQInf/QII	0,89	[0,44-1,78]	
Taille clinique		0,99	[0,98-1,00]	0,053
Sous-type	Luminal	1		<0,0001
	TNBC	5,76	[3,62-9,17]	
	HER2	6,22	[3,65-10,59]	
CCIS in situ pré-CNA		0,36	[0,21-0,61]	0,0002
Stade N pré opératoire	0	1		<0,0001
	1	0,2	[0,13-0,31]	
	2 et 3	0,18	[0,07-0,46]	
Réponse histologique	Réponse complète	1		0,0003
	Réponse partielle	0,5	[0,33-0,76]	
	Stabilité ou progression	0,26	[0,11-0,62]	

IV. Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post opératoire avec les données pré et post opératoires.

IV.1. Analyse univariée

Nous avons dans un deuxième temps réalisé une nouvelle analyse en incluant à la fois les données pré et post-opératoires. Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

Les facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post-opératoire en fonction des données pré et post-opératoires étaient :

- La réponse clinique avec persistance d'une maladie résiduelle (OR : 0,1 IC95% [0,06 – 0,16] $p < 0,0001$)
- Taille histologique ($p < 0,0001$)
 - 11-30 : (OR : 0,22 IC95% [0,15-0,32])
 - > 30 : (OR : 0,13 IC95% [0,08-0,21])
- La présence de CCIS après CNA (OR : 0,31 IC95% [0,23- 0,43] $p = 0,0001$)

Tableau 10 : Facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire post opératoires avec les données pré et post opératoires en analyse univariée

	Catégorie	OR	IC	p_value
Réponse clinique	Réponse complète	1		<0,0001
	Maladie résiduelle	0,1	[0,06-0,16]	
Taille histologique		0,96	[0,95-0,97]	<0,0001
	≤ 10	1		<0,0001
	11-30	0,22	[0,15-0,32]	
	> 30	0,13	[0,08-0,21]	
Infiltrat lymphocytaire post-opératoire		1	[0,98-1,01]	0,55
CCIS post-CNA	Pas de CCIS post-CNA	1		0,0001
	CCIS post-CNA	0,31	[0,23-0,43]	
Réponse histologique	Pas de réponse histologique complète	1		0,97
	Réponse histologique complète	130463308	[0-Inf]	

IV.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post opératoires en fonction des données pré et post-opératoires étaient :

- La taille tumorale histologique résiduelle
 - 11-30 : (OR : 0,53 IC95% [0,31-0,91] $p = 0,021$)
 - >30 : (OR : 0,22 IC95% [0,11 – 0,45] $p < 0,0001$)
- La présence d'une atteinte ganglionnaire en pré-opératoire
 - 1 : (OR : 0,15 IC95% [0,09-0,25] $p < 0,0001$)
 - 2-3 : (OR : 0,12 IC95% [0,04-0,39] $p = 0,0004$)
- La réponse clinique à la CNA en fonction du sous type
 - TNBC (OR : 0,14 IC95% [0,03 – 0,68] $p = 0,014$)
 - HER2+ (OR : 0,1 IC95% [0,01- 0,69] $p = 0,019$)

Ces données sont résumées dans le tableau 11.

La relation entre la taille tumorale résiduelle et l'envahissement ganglionnaire post opératoire n'était pas linéaire, avec un risque d'envahissement ganglionnaire augmentant très rapidement avec la taille du résidu tumoral. La taille du reliquat tumoral importait peu sur la prédiction de l'envahissement ganglionnaire, et le risque existait dès la présence d'un résidu.

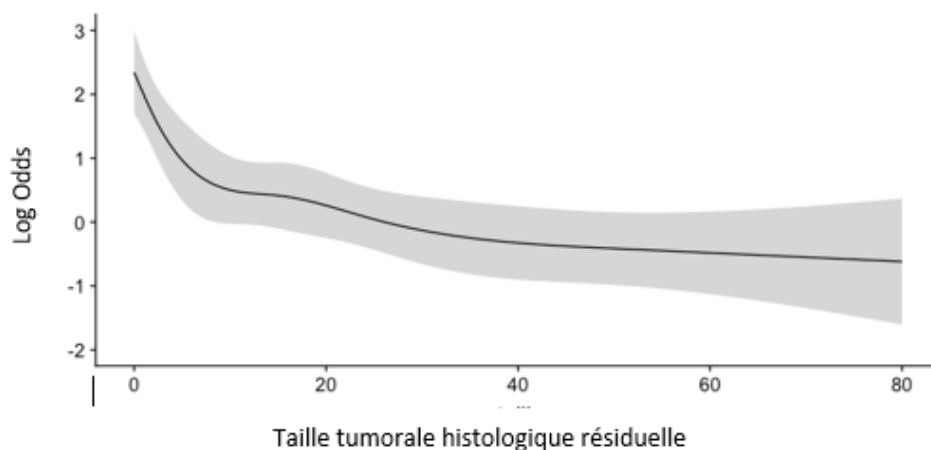


Figure 3 : Relation entre la taille tumorale histologique et l'envahissement ganglionnaire. *Plus la taille tumorale résiduelle est importante plus la probabilité de ne pas présenter d'envahissement ganglionnaire est faible. Cette relation est très importante même si la taille tumorale résiduelle est faible.*

Le facteur prédictif de non-envahissement ganglionnaire en fonction des données pré et post-opératoires était le sous-type histologique.

On constatait un impact différent de la réponse clinique mammaire en fonction du sous type histologique pour prédire l'envahissement ganglionnaire.

- Le sous type triple négatif prédisait l'atteinte ganglionnaire en cas de pCR au niveau mammaire avec un OR de 17,86 (IC95% [4,24-75,27] $p < 0,0001$) et en cas de pCR mammaire non atteinte il prédisait l'atteinte ganglionnaire avec un OR de 2,58.
- Le sous type HER2 positif prédisait l'envahissement ganglionnaire en cas de pCR au niveau mammaire avec un OR de 33,07 (IC95% [5,18-210,94] $p = 0,0002$) et en cas de pCR mammaire non atteinte il prédisait l'envahissement ganglionnaire avec un OR de 3,25.

Tableau 11 : Facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire avec les données pré et post-opératoires en analyse multivariée

Variable	Catégorie	OR	IC	p-value
Localisation	UQS / QSE/ UQE	1		0,115
	QSI/QIE	1,91	[1,04-3,50]	
	UQInt/UQInf/QII	1,13	[0,53-2,43]	
Stade N pré opératoire	0	1		< 0,0001
	1	0,15	[0,09-0,25]	
	2 et 3	0,12	[0,04-0,39]	
Histologie	Canalaire	1		0,173
	Lobulaire	0,23	[0,05-1,07]	
	Autre	0,97	[0,35-2,70]	
Sous-type	Luminal	1		< 0,0001
	TNBC	17,86	[4,24-75,27]	
	HER2	33,07	[5,18-210,94]	
CCIS pré-CNA		0,55	[0,28-1,07]	0,079
Taille histologique	< 10	1		0,0002
	11-30	0,53	[0,31-0,91]	
	>30	0,22	[0,11-0,45]	
CCIS post-CNA		0,63	[0,39-1,02]	0,059
Réponse clinique		0,67	[0,19-2,34]	0,528
	Luminal	1		0,021
	TNBC	0,14	[0,03-0,68]	
	HER2	0,1	[0,01-0,69]	

Les figures 3 à 6 représentent la relation entre pCR, envahissement ganglionnaire initial et envahissement ganglionnaire post opératoire sous forme d'un diagramme de Sankey, en population générale et dans les différents sous types moléculaires.

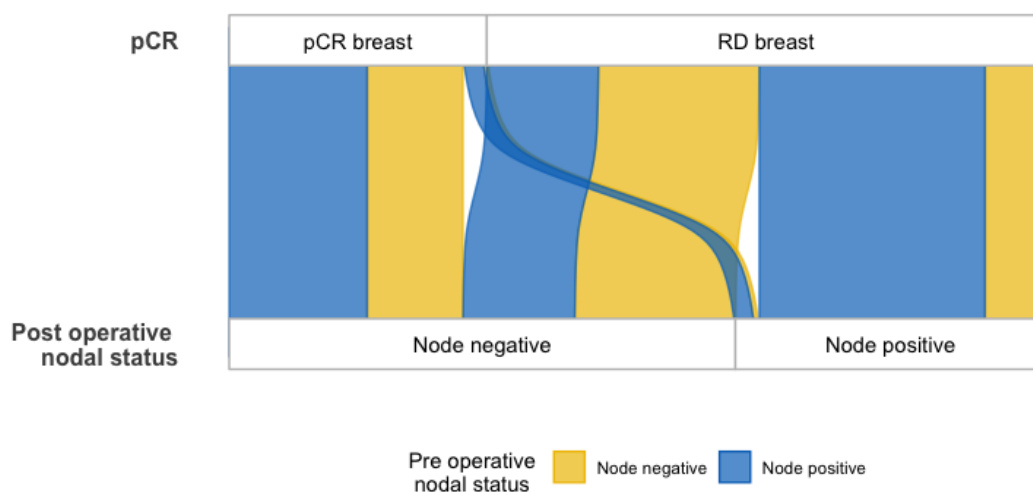


Figure 3 : Diagramme de Sankey montrant la relation entre l'envahissement ganglionnaire post opératoire, la pCR et l'envahissement ganglionnaire initial dans la population générale *pCR breast : réponse histologique complète au niveau mammaire / RD breast : maladie résiduelle au niveau mammaire*

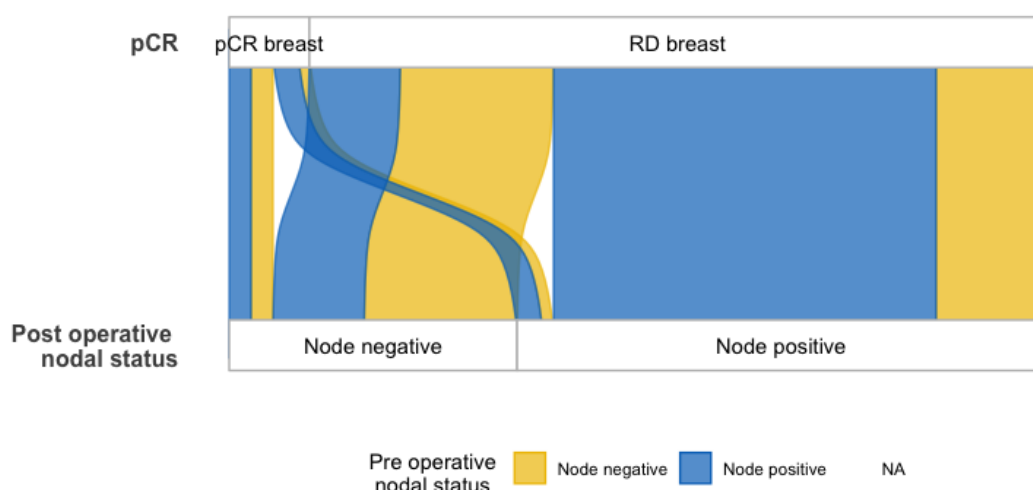


Figure 4 : Diagramme de Sankey montrant la relation entre l'envahissement ganglionnaire post opératoire, la pCR et l'envahissement ganglionnaire initial dans le sous type luminal. *pCR breast : réponse histologique complète au niveau mammaire / RD breast : maladie résiduelle au niveau mammaire*

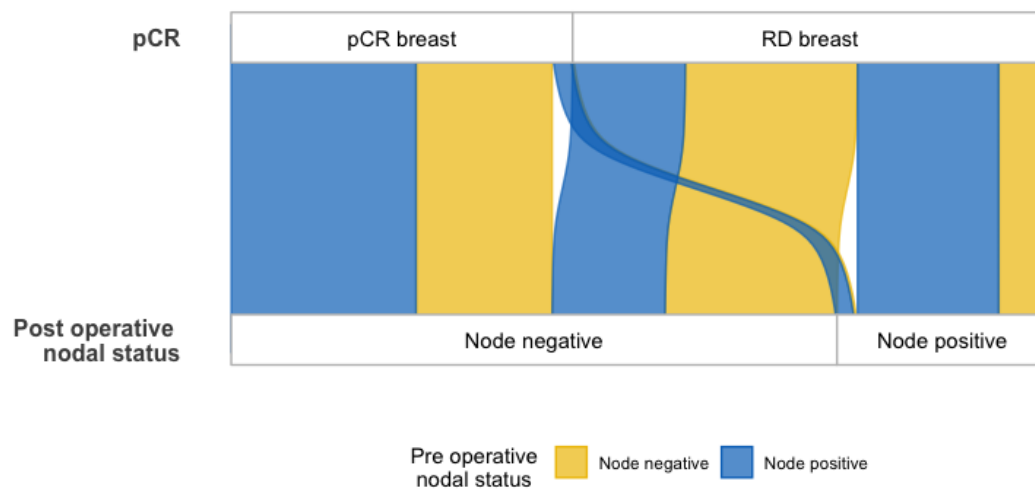


Figure 5 : Diagramme de Sankey montrant la relation entre l’envahissement ganglionnaire post opératoire, la pCR et l’envahissement ganglionnaire initial dans le sous-type TNBC. *pCR breast* : réponse histologique complète au niveau mammaire / *RD breast* : maladie résiduelle au niveau mammaire

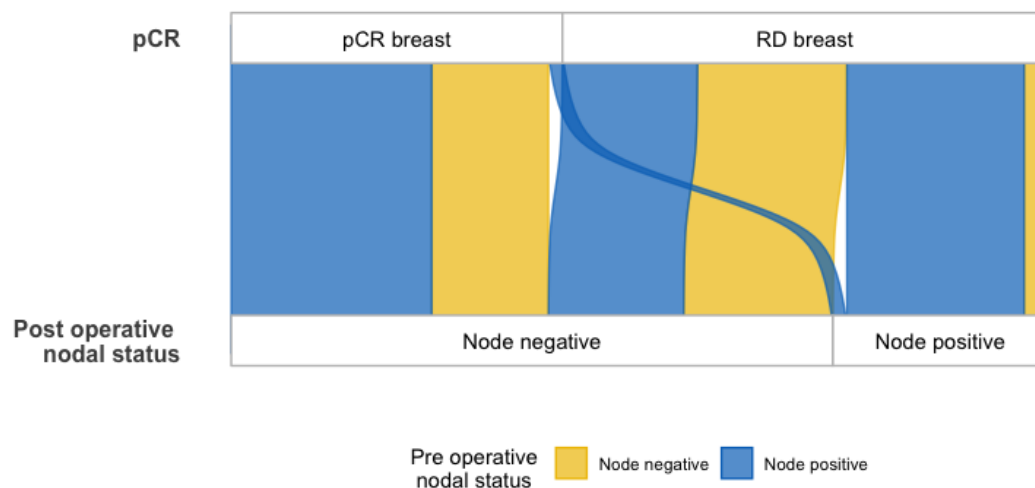


Figure 6 : Diagramme de Sankey montrant la relation entre l’envahissement ganglionnaire post opératoire, la pCR et l’envahissement ganglionnaire initial dans le sous type HER2 positif. *pCR breast* : réponse histologique complète au niveau mammaire / *RD breast* : maladie résiduelle au niveau mammaire

DISCUSSION

Cette étude a été réalisée dans le but d'évaluer les facteurs prédictifs de traitements conservateurs tant mammaire qu'axillaire après CNA chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire.

Nous avons pris le parti de différencier les facteurs pré et post opératoire pour se mettre en situation clinique « réelle », les facteurs prédictifs pré-opératoires nous permettant d'évaluer la probabilité d'obtenir un traitement conservateur en pré-opératoire et ainsi de transmettre une information claire et adaptée aux patientes lors de la consultation pré-opératoire, lorsque les données histologiques ne sont pas encore à notre disposition.

Dans notre cohorte de 717 patientes prises en charge par CNA pour un cancer du sein, nous avons mis en évidence, en analyse multivariée, que le IMC était un facteur prédictif d'obtenir un traitement conservateur au niveau mammaire et que le type histologique lobulaire, la taille clinique, le grade histologique et la réponse clinique étaient des facteurs prédictifs de non réalisation d'un traitement conservateur au niveau mammaire. Certains facteurs tels que la pCR, le sous type histologique, l'infiltrats lymphocytaires, les embolies vasculaires et l'absence de CCIS n'étaient pas statistiquement significatif.

De la même façon nous avons mis en évidence que les sous types (TNBC, HER2 positif) et la localisation interne étaient des facteurs prédictifs de non envahissement ganglionnaire après CNA. A l'inverse la présence d'un CCIS infiltrant avant CNA, l'atteinte ganglionnaire initiale et la réponse histologique étaient des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire après CNA. Certains facteurs évoqués dans la littérature tels que la réponse clinique, la réponse radiologique ou encore l'infiltrat lymphocytaire, la présence d'embolies vasculaires et le grade tumoral n'ont pas été retrouvé au cours de notre étude.

I. Données de la littérature

I.1. Facteurs prédictifs de traitement conservateur mammaire après CNA

Le taux de traitement conservateur après CNA dans les différentes études était compris entre 10 et 53%, [11,37] ce qui était nettement inférieur à nos résultats puisqu'on obtenait pour notre part un taux de 70,2% de tumorectomie après CNA. Nous pouvons expliquer ce résultat par l'utilisation importante de techniques d'oncoplastie (29,4%), permettant de réaliser une plus large excision.

En accord avec notre étude, la taille clinique, le type histologique et le grade sont des facteurs prédictifs couramment retrouvés dans la littérature. Les autres facteurs prédictifs de traitement conservateur au niveau mammaire après CNA retrouvés dans la littérature sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Tableau comparatif des facteurs prédictifs de traitement conservateur au niveau mammaire retrouvés dans la littérature et dans notre étude [8,9,11,38,39]

Facteurs prédictifs traitement conservateur mammaire	Littérature					Notre étude
	Pilloy [8]	Kim [11]	Rouzier [38]	Boughey [39]	Barranger [9]	
Âge < 50				x		
IMC						x
Absence de caractère inflammatoire	x					
Grande distance entre tumeur et mamelon		x				
Taille clinique initiale		x	x		x	x
Taille radiologique	x					
Taille histologique	x					
Stade TNM				x		
Absence de multifocalité	x	x				
Absence de microcalcifications mammographie		x				
Type histologique			x	x		x
Sous-type						
Statut hormonal	x		x			
Grade tumoral			x			x
Absence d'embolies vasculaire	x					
Réponse tumorale clinique	x					x
Réponse tumorale radiologique					x	
Réponse tumorale histologique					x	

Nous avons mis en évidence que la taille clinique initiale était un facteur prédictif de traitement conservateur, tout comme la réponse clinique tumorale. Ces variables semblent évidentes. En effet, il paraît logique que plus la lésion est volumineuse plus le volume d'excision sera important et par conséquent moins le traitement conservateur sera faisable.

L'impact du type histologique était également une donnée prévisible. En effet le carcinome lobulaire infiltrant est constitué de cellules non cohésives qui infiltrent le tissu mammaire sous forme d'éléments isolés ce qui explique le caractère souvent multifocal et donc la difficulté à réaliser un traitement conservateur. De plus, il s'agit le plus fréquemment de tumeurs luminales, faiblement proliférantes, chez lesquelles la CNA fonctionne moins bien.

Petrelli et al ont mis en évidence en 2013 que le taux de traitement conservateur après CNA était plus élevé chez les patientes présentant un CCI que chez celle présentant un CLI (54,8% versus 35,4% OR 2,1 $p < 0,00001$) [40].

Cependant l'étude de Lips et al a révélé que le taux de pCR ne différait pas entre le cancer canalaire et lobulaire après ajustement sur le statut hormonal, le statut HER2, le grade histologique et l'expression de p53, ce qui indique que des caractéristiques clinico-pathologiques supplémentaires pourraient-être utilisées pour sélectionner des sous ensemble de patientes présentant un CLI susceptibles de bénéficier de la CNA [41].

Dans notre étude nous avons mis en évidence le IMC comme facteur prédictif de traitement conservateur. Nous pourrions faire une corrélation entre celui-ci et le volume mammaire, qui est une donnée que nous n'avions pas à notre disposition dans l'étude. Ainsi plus le IMC est important plus le volume mammaire l'est également, permettant une conservation mammaire plus facile. Cependant Kim et al n'ont pas retrouvé le volume mammaire initial comme facteur prédictif de traitement conservateur [11].

Baranger a montré que la réponse histologique était un facteur prédictif de traitement conservateur. Il est important de préciser que l'obtention de la pCR n'est pas nécessaire pour obtenir un traitement conservateur. En effet, une diminution de taille est parfois suffisante pour permettre une résection de la tumeur avec des marges de sécurité tout en obtenant un résultat esthétique acceptable. En revanche les patientes qui obtiennent une pCR sont, par définition, candidates au traitement conservateur (sous réserve qu'il ne soit pas multifocal initialement)[9].

Kim et al ont rapporté que la distance entre la lésion et le mamelon était un facteur prédictif de traitement conservateur ($p < 0,001$). Cependant il s'agit d'une donnée qui n'est pas mesurée habituellement dans la littérature.

Le facteur « absence de multifocalité » est également retrouvé comme facteur prédictif de traitement conservateur dans l'étude menée par Ataseven. En effet, celui-ci a démontré que le traitement conservateur était obtenu dans 71,6% en cas de tumeur unifocale, dans 58,5% en cas de tumeur multifocale et 30% en cas de tumeur multicentrique ($p < 0,001$) [42]. Dans notre étude, nous n'avions pas cette donnée à notre disposition.

Nous n'avons pas mis en évidence comme facteur prédictif de traitement conservateur les données telles que : le sous type histologique, l'infiltrats lymphocytaires, les embolies vasculaires et l'absence de CCIS. Dans la littérature, ces facteurs ont surtout été évalués comme facteur prédictif de pCR et non comme facteur prédictif de traitement conservateur. Il est pourtant important de rappeler que l'obtention de la pCR n'est pas nécessaire pour obtenir un traitement conservateur, cependant les patientes qui obtiennent une pCR sont, par définition, candidates au traitement conservateur. C'est pourquoi ces facteurs auraient pu être retrouvés comme étant prédictif d'un traitement conservateur.

Concernant le sous-type histologique, cette donnée n'était pas retrouvée dans toutes les études que nous avons analysé. Certains sous types tels que le sous type TNBC et HER2 positif sont plus chimio-sensibles et donc plus à même de permettre l'obtention d'une pCR après CNA et par extension permettre la réalisation d'un traitement conservateur.

Dans l'étude de Mao et al, la présence d'un important infiltrat lymphocytaire intra tumoral (IT TILs) avant CNA est associée à une meilleur pCR après CNA (OR = 3,93 IC95% [3,26-4,73]. De la même façon, l'infiltrat lymphocytaire prédisait un taux de pCR plus important en fonction du sous type histologique avec un OR à 2,49 IC95% [1,61-3,83] pour le sous type TNBC, un OR à 5,65 IC95% [2,99-8,92] pour le sous type HER2 positif et un OR non significatif pour le sous type luminal (OR = 6,21 IC95% [0,86-45,15]) [43].

Comme l'a démontré l'étude de Hamy et al, la présence d'embolies lympho-vasculaire après CNA, est associée aux tumeurs moins proliférantes mais ayant une maladie résiduelle plus importante, après CNA, témoignant ainsi d'une chimio-résistance, compromettant ainsi la réponse histologique et l'éligibilité au traitement conservateur [44].

Enfin en ce qui concerne la présence de CCIS en pré-CNA, une seule étude, celle de Kim et al a mis en évidence ce facteur comme étant prédictif d'échec de traitement conservateur après CNA [11]. Dans notre étude nous n'avons pas réussi à démontrer ce lien. Une étude a démontré que le CCIS était associé préférentiellement aux tumeurs peu proliférantes (sous-type Luminal dans 71,5% des cas ($p < 0,001$)), peu sensibles à la chimiothérapie [45].

I.2. Indication du traitement conservateur axillaire après CNA

I.2.1 Chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale

Le statut ganglionnaire est un facteur pronostic important dans le cancer du sein. Initialement les performances du ganglion sentinelle après CNA étaient critiquées par la possible altération du drainage lymphatique à la suite d'une fibrose du tissu lymphatique ou d'un blocage des vaisseaux par des embolies tumorales. Pour les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale, cette problématique a été en grande partie résolue et la technique du ganglion sentinelle après CNA dans cette population est maintenant acceptée comme traitement standard [46].

En effet, de nombreuses études, dont le NSABP B-27 ainsi que plusieurs méta-analyses affirment que la technique du ganglion sentinelle est une technique fiable après CNA chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale. Ils estiment le taux de faux négatif entre 5,9 et 12% soit un taux comparable aux patientes subissant une intervention chirurgicale d'emblée. La comparaison des différentes études est résumé dans le tableau 13.

Tableau 13 : Comparaison des taux d'identification du ganglion sentinelle et du taux de faux négatif en fonction des études [46–51,53].

Etude	Identification ganglion sentinelle	Taux de faux négatif
Avant chimiothérapie adjuvante		
Mc Masters et al (2000) [46]	Simple détection : 86 Double détection : 90	Simple détection : 11,8 Double détection : 5,8
Kim et al (2006) [47]	96	7,30
NSABP B-32 (2007) [48]	97,2	9,80
Après chimiothérapie néo-adjuvante		
NSABP B-27 (2005) [49]	85	10,70
Xing et al (2006) [50]	90	12
Hunt et al (2009) [51]	97,40	5,90
Classe et al (2009) [53]	90	11,50

Les variables qualitatives sont données en n(%)

De plus le taux de récurrence loco-régionale serait similaire dans les deux groupes. Dans l'étude de Hunt et al. une récurrence loco-régionale survenait chez 0,9% des patientes traitées par chirurgie d'emblée avec exérèse du ganglion sentinelle et chez 1,2% des patientes qui avaient subi un traitement chirurgical après CNA, avec une différence non statistiquement significative [51].

Ces données démontrent que l'exérèse du ganglion sentinelle après le CNA chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale est une technique fiable, permettant de diminuer le nombre de ganglion sentinelle positif et épargnant ainsi aux patientes la morbidité d'un curage axillaire, sans compromettre la survie sans récurrence et la survie globale ainsi que les recommandations de traitements ultérieurs.

I.2.2 Chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale

Cependant la controverse est toujours d'actualité concernant les patientes présentant une atteinte ganglionnaire prouvée avant la CNA. L'enjeu actuel est d'identifier avec précision les patientes qui pourraient bénéficier d'un traitement conservateur axillaire, c'est-à-dire les patientes qui présenteront une réponse complète axillaire en post-CNA avec un taux de faux négatif le plus faible possible.

Des études se sont intéressées à l'utilisation du ganglion sentinelle après CNA chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale. La plus grande de ces séries comprenait 150 patients présentant une métastase ganglionnaire prouvée par biopsie ; 111 de ces patientes avaient subi une exérèse du ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire après la CNA. Le taux d'identification du ganglion sentinelle était de 93% et le taux de faux négatifs de 20,8%. Suite à cette étude les recommandations ont conclu que le curage axillaire demeurerait le traitement de référence dans ce contexte [54].

L'atteinte ganglionnaire axillaire résiduelle après CNA concernerait 50 à 60% des patientes [55]. Cela signifie que 25 à 40% des curages réalisés après CNA sont indemnes de tout envahissement.

Les études se sont donc intéressées aux alternatives du curage axillaire systématique chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire initial et ayant obtenu une réponse complète axillaire.

Deux études multicentriques se sont donc tout d'abord intéressées à la faisabilité de l'exérèse du ganglion sentinelle après CNA chez des patients présentant une atteinte ganglionnaire initiale.

L'étude NSABP B-27 a inclus des patientes ayant eu une CNA quel que soit leur statut ganglionnaire initial. Après la CNA 428/2411 patientes ont subi une exérèse du ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire. Le taux de faux négatif était de 10,7%, soit une différence statistiquement non significative par rapport au taux de faux négatif retrouvé chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale ($p = 0,51$) [49].

L'étude ACOSOG de phase II a inclus 649 patientes atteintes d'un cancer classé T0 à T4 et présentant une atteinte axillaire. Les patientes bénéficiaient d'une CNA suivi d'une chirurgie mammaire et axillaire consistant en l'exérèse du ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire. Les chirurgiens devaient utiliser une double détection et retirer au moins deux ganglions. Le taux d'identification du ganglion sentinelle était de 92,9% et un taux de faux négatif de 12,6% soit là encore, des taux similaires aux taux rapportés chez les patientes ne présentant pas d'atteinte axillaire initiale [55].

Ces deux études ont donc conclu que l'exérèse du ganglion sentinelle après CNA en cas d'envahissement ganglionnaire initiale était fiable car on obtenait un taux d'identification du ganglion sentinelle et un taux de faux négatif équivalent aux patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale. ACOSOG précise que le dépistage d'un ganglion sentinelle faussement négatif peut varier en fonction du nombre de ganglions prélevés (au moins 3) ($p=0,052$) et de la réalisation d'un double dépistage à la fois colorimétrique et isotopique ($p=0,007$) [55]. Ces données sont semblables à celles de l'étude SENTINA parue la même année [56]. Classe et al avaient également mis en exergue que la réponse à la CNA pouvait également influencer la détection d'un ganglion sentinelle faussement négatif [53].

L'étude prospective multicentrique française, GANEA 2, menée entre 2010 et 2014 a mise en évidence que le taux de détection du ganglion sentinelle après CNA chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire initiale était de 80% et que le taux de faux négatif était comparable aux études précédentes soit un taux de 11,9%. Ils ont également démontré pour les patientes dont le ganglion sentinelle s'était négativé après CNA, que la combinaison des résultats de l'invasion lympho-vasculaire et de la taille histologique résiduelle permettait de définir un sous-groupe de patients à faible risque de ganglion sentinelle faussement négatif [52].

A la suite de cette étude les recommandations établies par St Gallen en 2015 ont autorisé la réalisation de l'exérèse du ganglion sentinelle après CNA chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale et ayant obtenue une réponse axillaire à la suite de la chimiothérapie. Cependant ils maintiennent l'indication de curage axillaire pour les patientes n'ayant pas obtenues de pCR axillaire [57].

I.3. Facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire après CNA

Le taux de réponse histologique axillaire retrouvé dans la littérature varie entre 33,8% et 43% [39,58–60]. Outre le fait de permettre une désescalade thérapeutique au niveau axillaire, la pCR axillaire est également un facteur pronostique. En effet, il a été démontré que les patientes ayant obtenues une pCR axillaire avaient une meilleure survie globale à 5ans (93% versus 72%) et une meilleur survie sans récurrence (87% versus 60%) que les patientes n'ayant pas obtenues de pCR au niveau axillaire [61].

Les facteurs prédictifs de réponse histologique au niveau axillaire après CNA retrouvés dans la littérature sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Tableau comparatif des facteurs prédictifs de pCR au niveau axillaire retrouvés dans la littérature et dans notre étude. [58–60,62]

Facteurs prédictifs traitement conservateur axillaire	Littérature				Notre étude
	Vila [59]	Kim [58]	Iwamoto [60]	Choi [62]	
localisation tumorale					x
Atteinte ganglionnaire pré-opératoire					x
Stade T initial				x	
Stade N initial				x	
Absence d'expression des RE	x		x		
Absence d'expression des RP	x				
Sous-type	x			x	x
Grade histologique	x	x	x		
La présence de CCIS pré-CNA					x
Réponse clinique mammaire			x		
Réponse tumorale radiologique axillaire			x		
Réponse histologique mammaire		x		x	x

Ces données sont relativement en accord avec nos résultats puisque nous avons mis en évidence en analyse multivariée les facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire post CNA suivant :

- La réponse histologique partielle (OR : 0,5[0,33-0,76] $p = 0,001$) et la stabilité ou progression de la maladie (OR : 0,26 [0,11-0,62] $p = 0,002$)
- Le sous type histologique : TNBC (OR : 5,76 [3,62-9,17] $p < 0,0001$) et HER2 positif (OR : 6,22 [3,65-10,59] $p < 0,0001$)

Nous retrouvons également :

- La localisation tumorale au niveau des quadrants internes (OR : 2,01 IC95% [1,16-3,47] $p = 0,013$)
- L'atteinte ganglionnaire en pré-opératoire : N1 (OR : 0,2 [0,13-0,31] $p < 0,0001$), N2-3 (OR : 0,18 [0,07-0,46] $p < 0,0001$)
- La présence de carcinome canalaire in situ en pré-CNA (OR : 0,36 IC95% [0,21-0,61] $p = 0,0002$)

Dans la littérature l'atteinte ganglionnaire pré-opératoire n'était pas un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire car ces études étaient conduites en n'incluant que les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale. Dans notre étude, nous avons choisi de garder les patientes considérée N- en préopératoire, pour prendre en compte le fait qu'il puisse s'agir de faux négatifs.

Nous avons mis en évidence que la localisation interne était un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire. Cette donnée n'est pas retrouvée dans la littérature. En effet, Dahl-Iversen a démontré qu'il n'existait pas, dans le sein, de corrélation entre le quadrant tumoral et la région ganglionnaire de drainage. Dans son étude, des métastases ganglionnaires pouvaient survenir dans le territoire mammaire externe lorsque les lésions siégeaient dans les quadrants internes (16 % ; $n = 3/19$), mais également que des métastases ganglionnaires mammaires internes pouvaient survenir dans 12 % des tumeurs externes, et dans 30 % des tumeurs siégeant dans les quadrants internes. Cependant il faut pondérer ces résultats car il s'agit d'une étude ancienne réalisée que sur 19 cas [63].

Dans notre étude nous avons retrouvé comme facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire la présence de CCIS en pré-CNA. Cette donnée n'a pas été mise en évidence dans d'autres études ultérieures. Le CCIS ne dépasse pas la membrane basale ; il n'a donc pas de potentiel invasif. Nous pouvons peut-être expliquer cette donnée par le fait que le CCIS étendu soit associé à des tumeurs faiblement proliférantes [64] et donc peu chimiosensibles. Konecny a démontré en 2019 dans une étude rétrospective multicentrique incluant 494 801 patients atteints de cancer du sein, que le CCIS était associé préférentiellement au sous-type Luminal dans 71,5% des cas (n=136 449) $p < 0,001$ [45].

II. Avantages et limites de l'étude

Notre étude a pour avantages les points suivants : il s'agit d'une large cohorte en population dans laquelle les variables disponibles étaient nombreuses. Nous avons pu en particulier étudier l'impact de l'infiltrat lymphocytaire, qui n'est pris en compte dans aucune étude jusqu'à présent, pour prédire l'obtention d'un traitement conservateur. Il s'agit d'une des seules études de la littérature traitant de ce sujet, avec un effectif important. L'utilisation fréquente des techniques d'oncoplastie dans notre équipe permet d'élargir les indications de traitement conservateur, et de faire émerger de nouveaux facteurs pronostics (tailles tumorales plus larges).

Cependant, certaines limites de notre étude méritent d'être soulignées.

Il s'agit pour commencer d'une étude rétrospective. Par définition une étude rétrospective ne permet pas de retrouver toutes les informations car la qualité du recueil dépend de la qualité de la tenue des dossiers.

Dans notre étude il nous manquait les données suivantes, qui auraient pu avoir un impact sur notre critère de jugement : la taille du bonnet, la possibilité de réaliser un traitement conservateur avant de débiter la CNA, le statut muté ou non des patientes, qui pourrait éventuellement conditionner un choix personnel de traitement radical, et le désir de la patiente (hors mutation). Il nous manquait également des informations concernant les données d'imagerie (IRM) qui n'étaient pas réalisées de manière systématique, en particulier au début de l'étude.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'identifier les patientes qui, grâce à la chimiothérapie néoadjuvante vont pouvoir bénéficier d'un traitement conservateur au niveau mammaire et axillaire.

Ces données peuvent permettre une meilleure information initiale des patientes, et une aide à la décision thérapeutique (choix d'un traitement conservateur ou radical) dans les situations limites.

Actuellement, il est possible et fiable, de réaliser une exérèse du ganglion sentinelle après CNA chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire initiale à condition de réaliser une double détection et d'enlever au moins deux ganglions. Cependant le problème se pose pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale. Les données de la littérature sont encore insuffisantes concernant l'attitude thérapeutique à adopter pour ce groupe de patientes.

Notre étude apporte des éléments décisionnels afin de mieux sélectionner les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale qui vont obtenir une réponse complète ganglionnaire suite à la CNA. A l'inverse, pour les patientes à fort risque de maladie ganglionnaire résiduelle, un curage axillaire d'emblée pourrait être discuté.

Par la suite, il sera alors intéressant de réaliser une étude afin de déterminer la fiabilité d'un traitement conservateur axillaire, en réalisant l'exérèse du ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire systématique afin de déterminer le taux de faux négatif chez les patientes envahies initialement. C'est le propos de l'étude GANEA 3 qui est actuellement en cours dans plusieurs centres. Les critères définis dans cette étude pourront alors être utilisés afin d'affiner les indications de chirurgie ganglionnaire post CNA

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Defossez G. Estimations nationales incidence et mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 INCa 2019.
- [2] DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2015;24:1495–506.
- [3] De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53–9.
- [4] Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1997;15:2483–93.
- [5] van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19:4224–37.
- [6] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:778–85.
- [7] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188–94.
- [8] Pilloy J, Fleurier C, Chas M, Bédouet L, Jourdan ML, Arbion F, et al. Facteurs prédictifs de traitement conservateur après chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2017;45:466–71.
- [9] Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, Cavrot C, Flipo B, Follana P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer* 2015;15:e231–235.
- [10] Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: Predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002;9:228–34.
- [11] Kim MK, Han W, Moon H-G, Ahn SK, Kim J, Lee JW, et al. Nomogram for Predicting Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2014;47:197–207.
- [12] Hatzis C, Pusztai L, Valero V, Booser DJ, Esserman L, Lluch A, et al. A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *JAMA* 2011;305:1873–81.

- [13] Landercasper J, Bennie B, Parsons BM, Dietrich LL, Greenberg CC, Wilke LG, et al. Fewer Reoperations After Lumpectomy for Breast Cancer with Neoadjuvant Rather than Adjuvant Chemotherapy: A Report from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1507–15.
- [14] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care Basel Switz* 2017;12:102–7.
- [15] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:1700–12.
- [16] Balic M, Thomssen C, Würtle R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019:1–8.
- [17] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164–72.
- [18] Spring L, Fell G, Arfe A, Trippa L, Greenup R, Reynolds K, et al. Abstract GS2-03: Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. Gen. Sess. Abstr., American Association for Cancer Research; 2019, p. GS2-03-GS2-03.
- [19] Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:2433–43.
- [20] von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617–28.
- [21] Colleoni M. Chemotherapy Is More Effective in Patients with Breast Cancer Not Expressing Steroid Hormone Receptors: A Study of Preoperative Treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622–8.
- [22] Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier J-F, Borel C, et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2004;40:205–11.
- [23] Aas T, Geisler S, Eide GE, Haugen DF, Varhaug JE, Bassøe AM, et al. Predictive value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2003;39:438–46.

- [24] Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:1037–44.
- [25] Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:227–35.
- [26] Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21:2600–8.
- [27] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:3676–85.
- [28] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond Engl* 2010;375:377–84.
- [29] Hamy-Petit A-S, Belin L, Bonsang-Kitzis H, Paquet C, Pierga J-Y, Lerebours F, et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. *Br J Cancer* 2016;114:44–52.
- [30] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2005;11:5678–85.
- [31] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418–23.
- [32] Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:377–87.
- [33] Fontanella C, Lederer B, Gade S, Vanoppen M, Blohmer JU, Costa SD, et al. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:127–39.

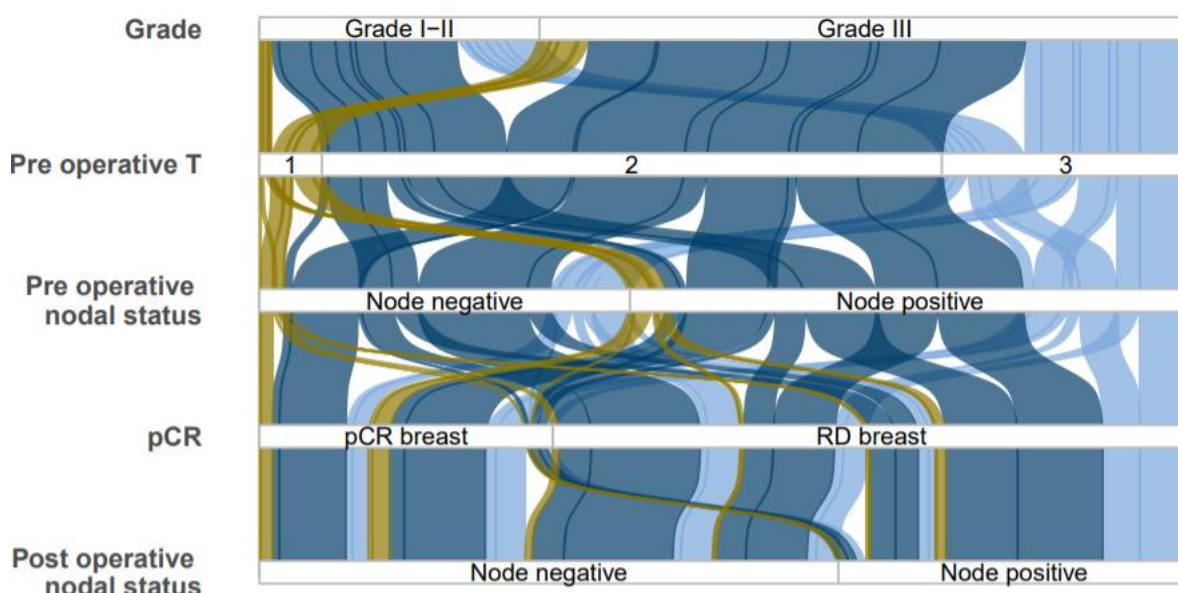
- [34] Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e115103.
- [35] von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145–56.
- [36] Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
- [37] Rouzier R, Pusztai L, Garbay J-R, Delaloge S, Hunt KK, Hortobagyi GN, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 2006;107:1459–66.
- [38] Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR, et al. Nomograms to Predict Pathologic Complete Response and Metastasis-Free Survival After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8331–9.
- [39] Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 2014;260:608–14; discussion 614-616.
- [40] Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:227–35.
- [41] Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:35–43.
- [42] Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1118–27.
- [43] Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9:e115103.

- [44] Hamy A-S, Lam G-T, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:295–304.
- [45] Kole AJ, Park HS, Johnson SB, Kelly JR, Moran MS, Patel AA. Overall survival is improved when DCIS accompanies invasive breast cancer. *Sci Rep* 2019;9:9934.
- [46] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18:2560–6.
- [47] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4–16.
- [48] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881–8.
- [49] Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:2694–702.
- [50] Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:539–46.
- [51] Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558–66.
- [52] Classe J-M, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:343–52.
- [53] Classe J-M, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:726–32.
- [54] Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177–84.

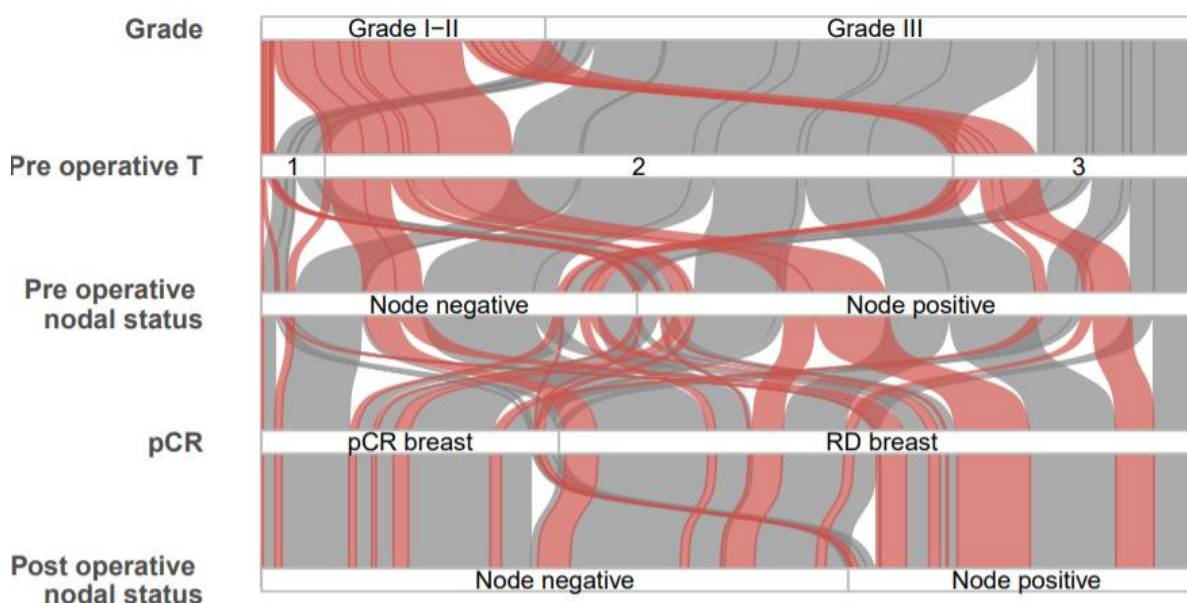
- [55] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310:1455–61.
- [56] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609–18.
- [57] Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care Basel Switz* 2015;10:124–30.
- [58] Kim HS, Shin MS, Kim CJ, Yoo SH, Yoo TK, Eom YH, et al. Improved Model for Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Clinically Node-Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2017;20:378–85.
- [59] Vila J, Mittendorf EA, Farante G, Bassett RL, Veronesi P, Galimberti V, et al. Nomograms for Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3501–9.
- [60] Iwamoto N, Aruga T, Horiguchi S, Saita C, Onishi M, Goto R, et al. Predictive factors of an axillary pathological complete response of node-positive breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Surg Today* 2019.
- [61] Hennessey BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:9304–11.
- [62] Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:591–6.
- [63] Dahl-Iversen E. Recherche sur les métastases microscopiques des ganglions lymphatiques parasternaux dans le cancer du sein. *J Int Chir*, 1951, p. 492–509.
- [64] Wong H, Lau S, Leung R, Chiu J, Cheung P, Wong TT, et al. Coexisting ductal carcinoma in situ independently predicts lower tumor aggressiveness in node-positive luminal breast cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2012;29:1536–42.

ANNEXES

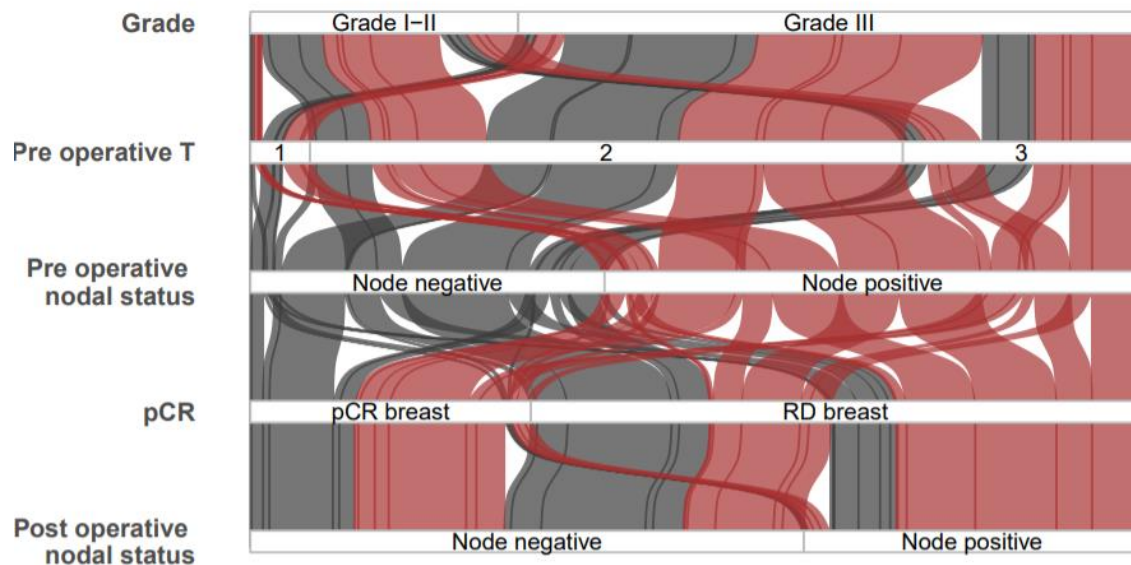
Les annexes 1 représentent des diagrammes de Sankey prédisant l'atteinte ganglionnaire post opératoire en fonction du grade, du stade T initial, du statut ganglionnaire pré opératoire, et de la réponse histologique en **population générale**.



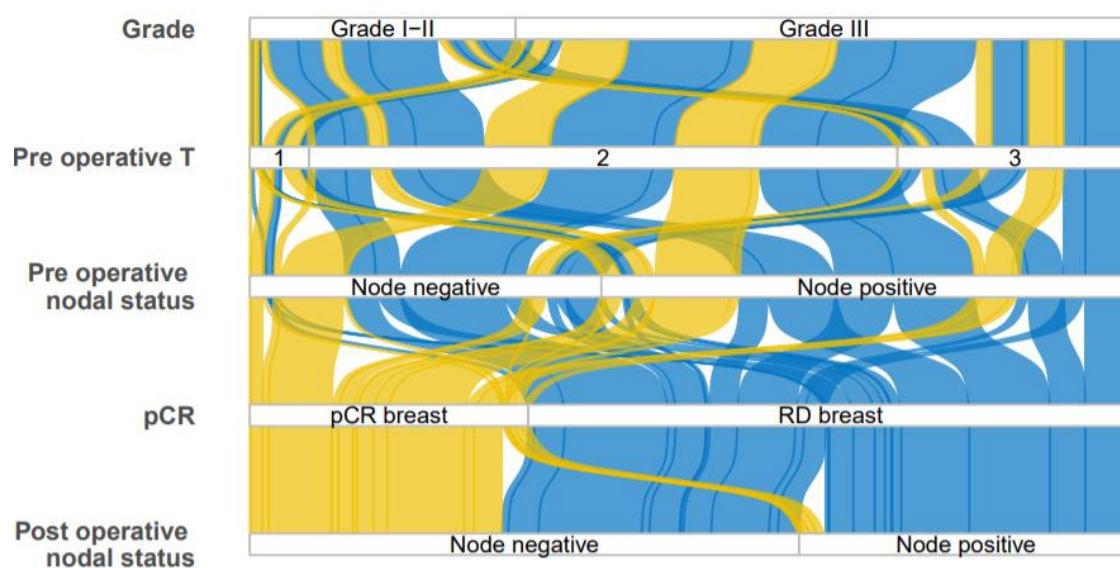
Annexe 1a : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **stade TNM**. Le stade T1 est colorisé en kaki, le stade T2 en bleu foncé, et le stade T3 en bleu ciel.



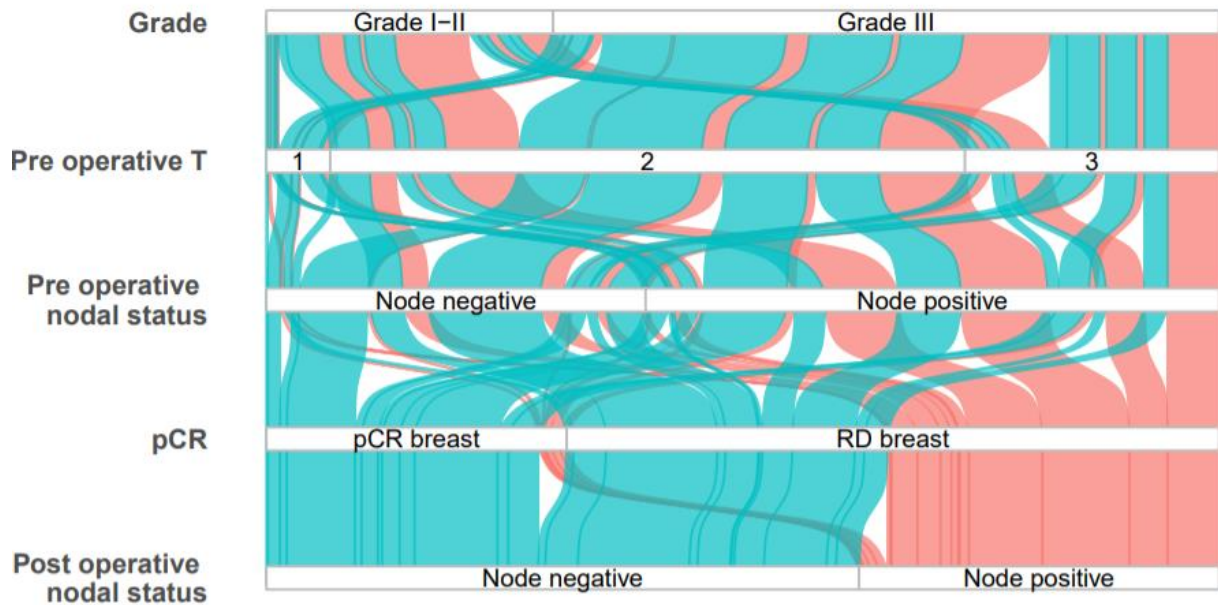
Annexe 1b : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **grade histologique**. En rouge les grade I et II et en gris, les grade III.



Annexe 1c : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'envahissement ganglionnaire**. En gris, les N- pré opératoire et en rouge, les N+ pré opératoire.

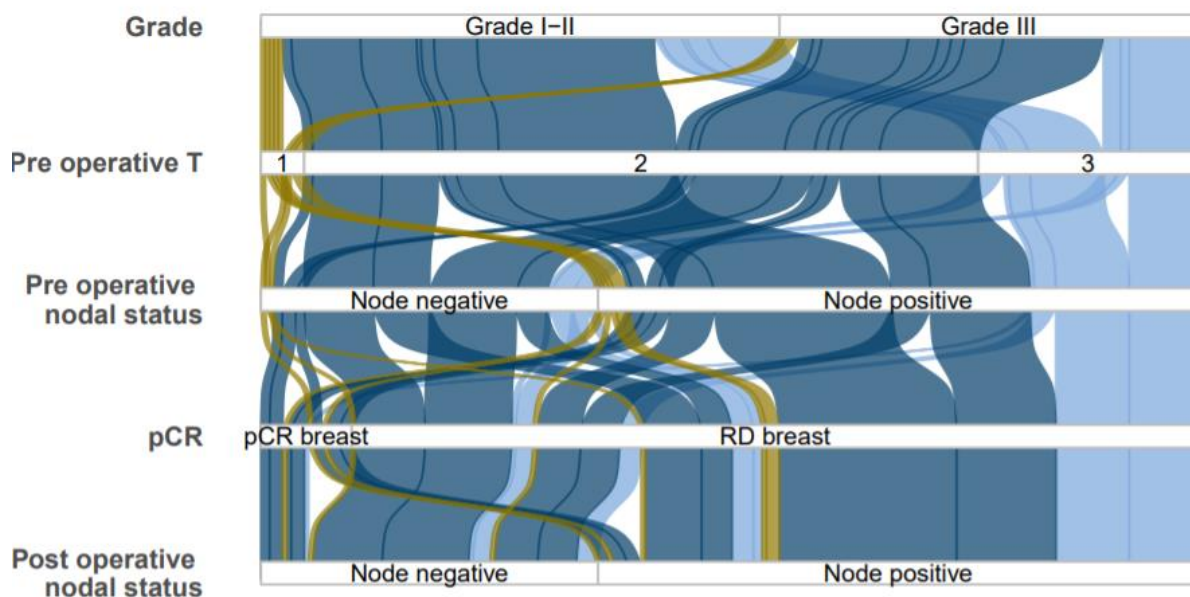


Annexe 1d : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **la réponse histologique mammaire**. En jaune, les patients ayant obtenu une pCR et en bleu, les patients n'ayant pas obtenu de pCR.

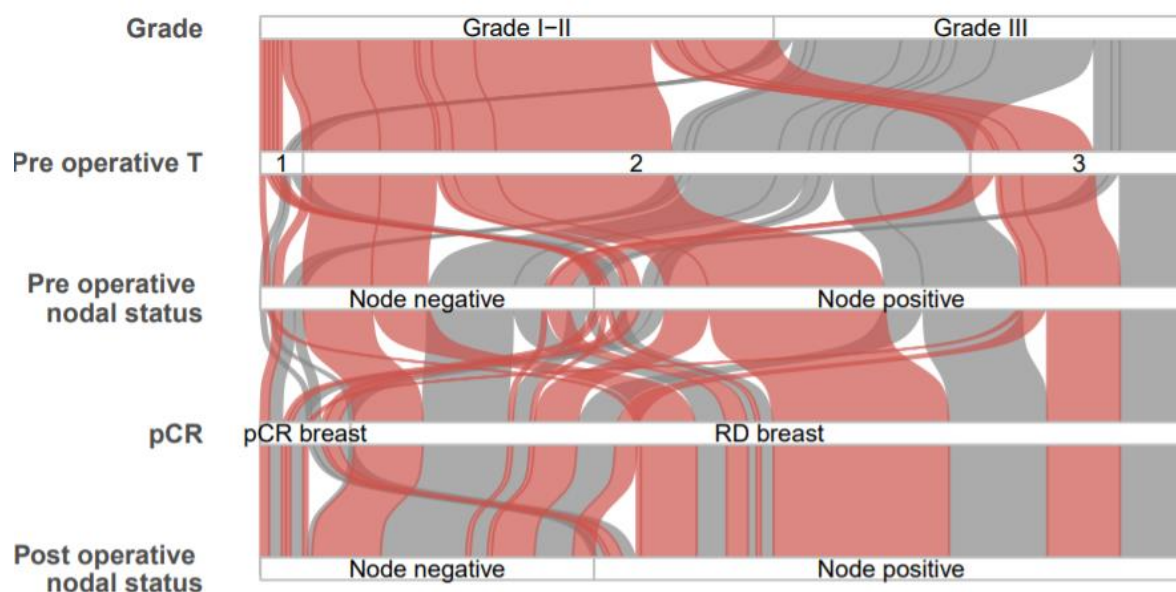


Annexe 1e : Le diagramme de Sankey est colorisé selon l'atteinte ganglionnaire post-opératoire. En bleu, les N- post opératoire et en rose, les N+ post opératoire.

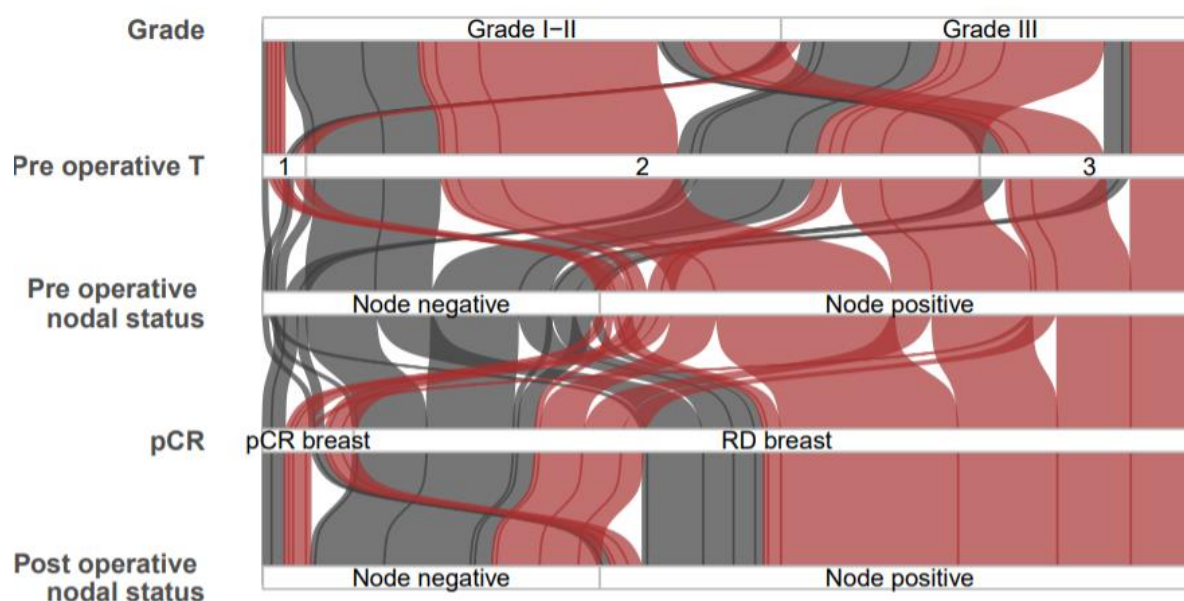
Les annexes 2 représentent des diagrammes de Sankey prédisant l'atteinte ganglionnaire post opératoire en fonction du grade, du stade T initial, du statut ganglionnaire pré opératoire, et de la réponse histologique dans le sous-type Luminal.



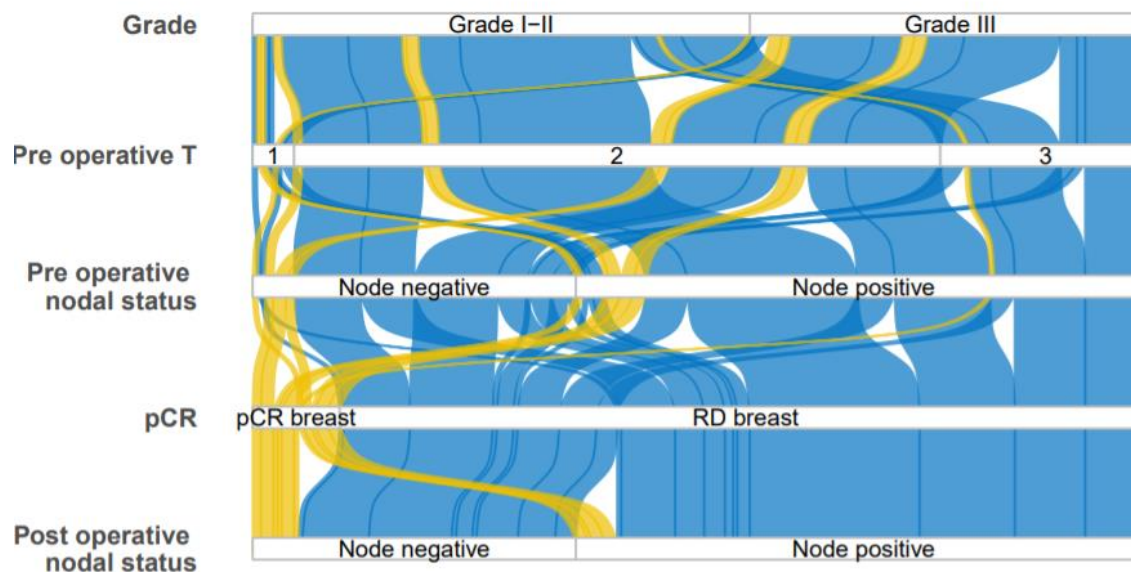
Annexe 2a : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le stade TNM. Le stade T1 est colorisé en kaki, le stade T2 en bleu foncé, et le stade T3 en bleu ciel.



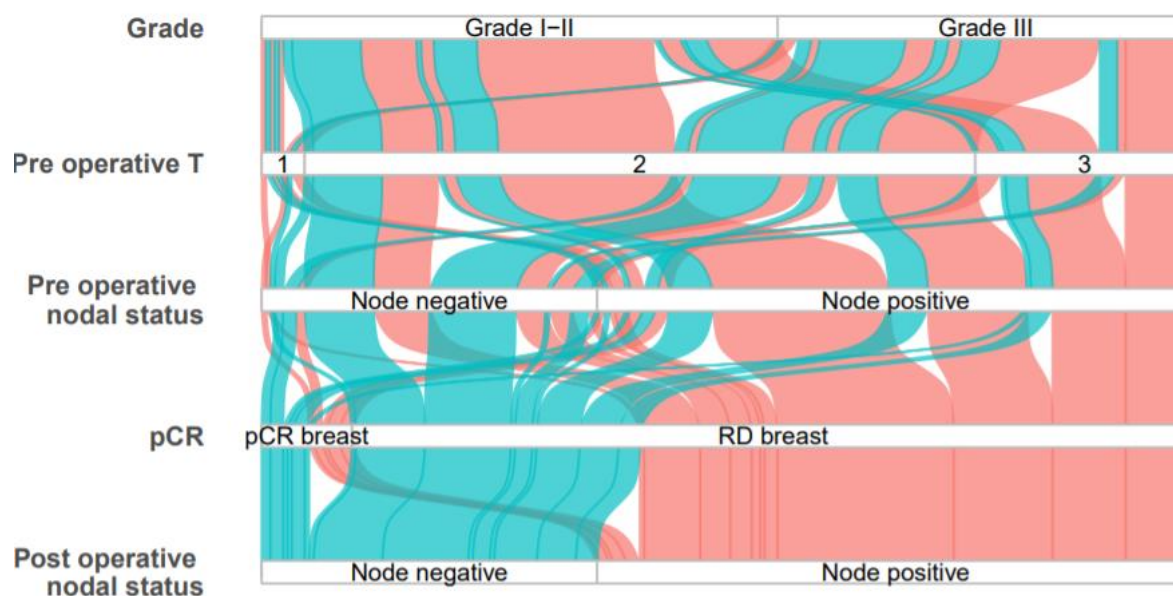
Annexe 2b : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **grade histologique**. En rouge les grade I et II et en gris, les grade III.



Annexe 2c : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'envahissement ganglionnaire**. En gris, les N- pré opératoire et en rouge, les N+ pré opératoire.

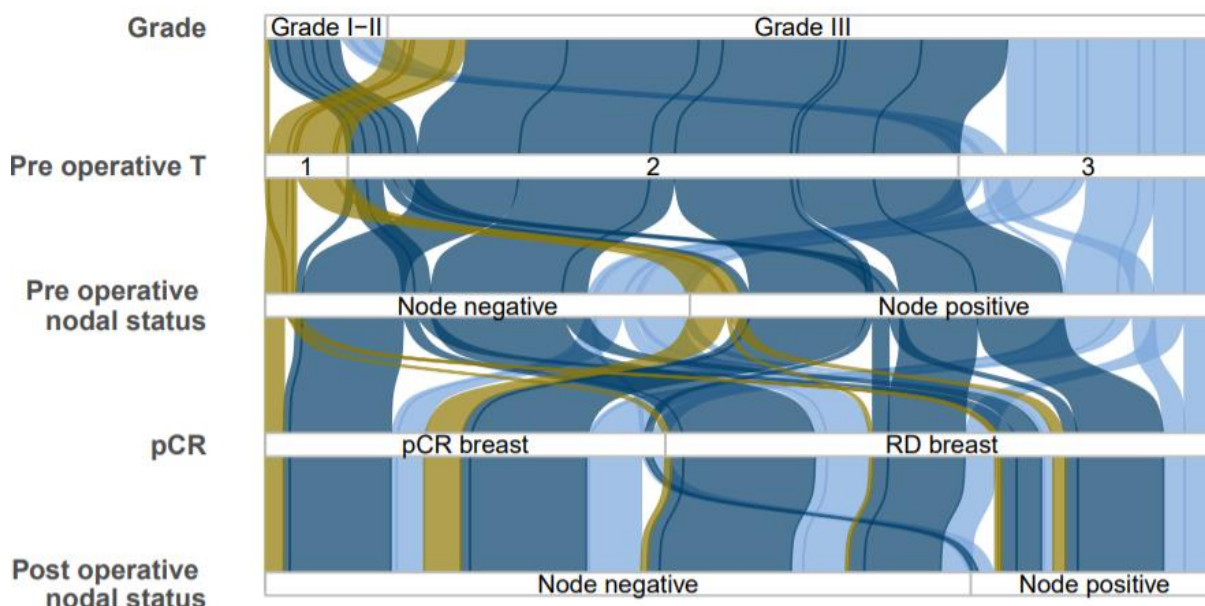


Annexe 2d : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **la réponse histologique mammaire**. En jaune, les patients ayant obtenu une pCR et en bleu, les patients n'ayant pas obtenu de pCR après CNA.

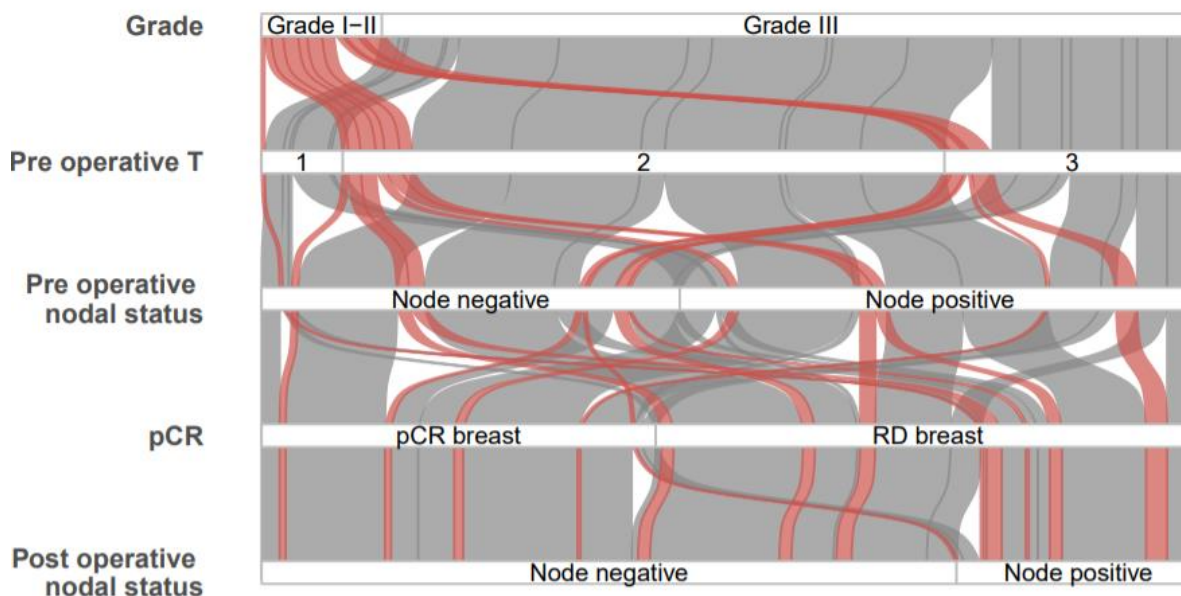


Annexe 2e : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'atteinte ganglionnaire post-opératoire**. En bleu, les N- post opératoire et en rose, les N+ post opératoire.

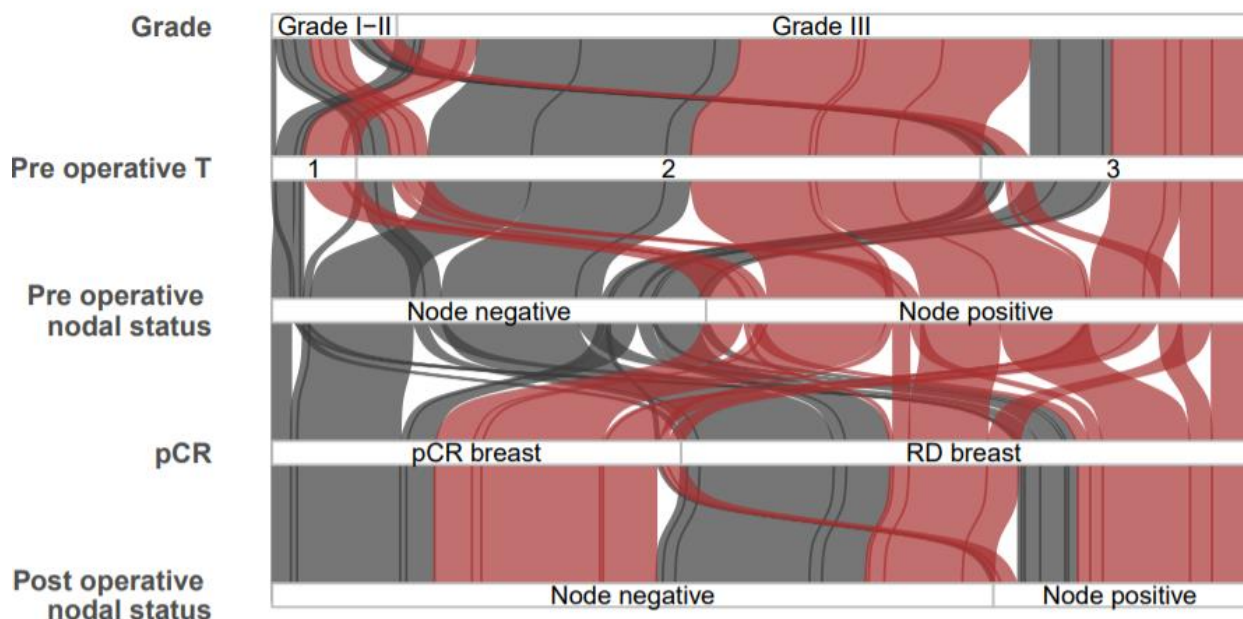
Les annexes 3 représentent des diagrammes de Sankey prédisant l'atteinte ganglionnaire post opératoire en fonction du grade, du stade T initial, du statut ganglionnaire pré opératoire, et de la réponse histologique dans le **sous-type TNBC**.



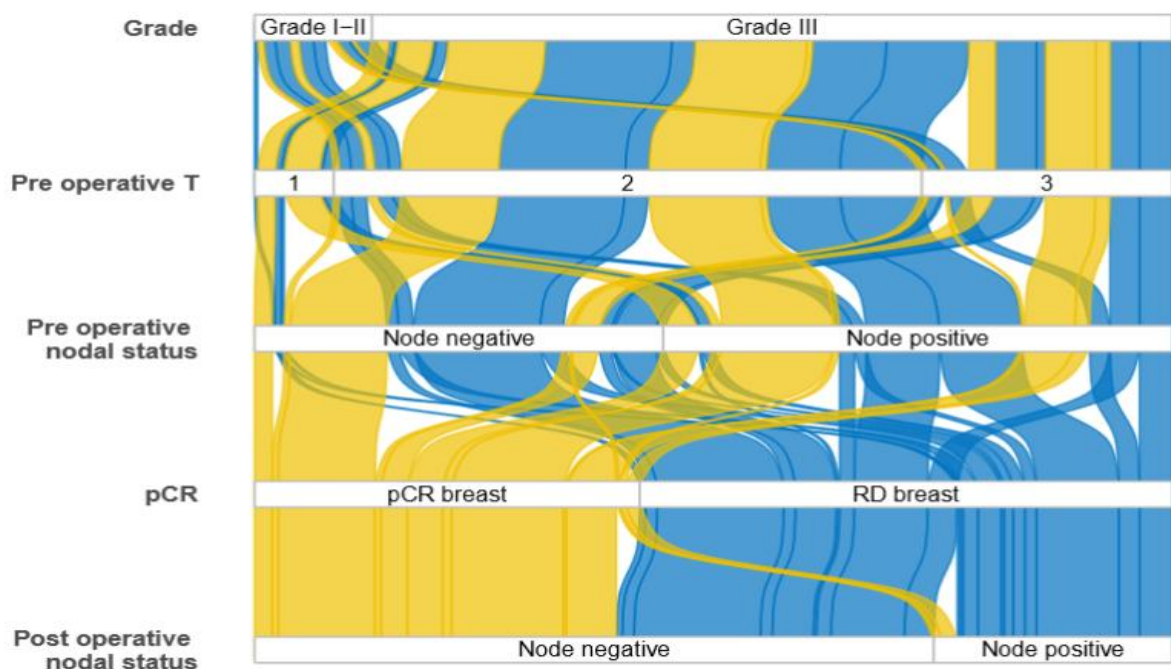
Annexe 3a : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **stade TNM**. Le stade T1 est colorisé en kaki, le stade T2 en bleu foncé, et le stade T3 en bleu ciel



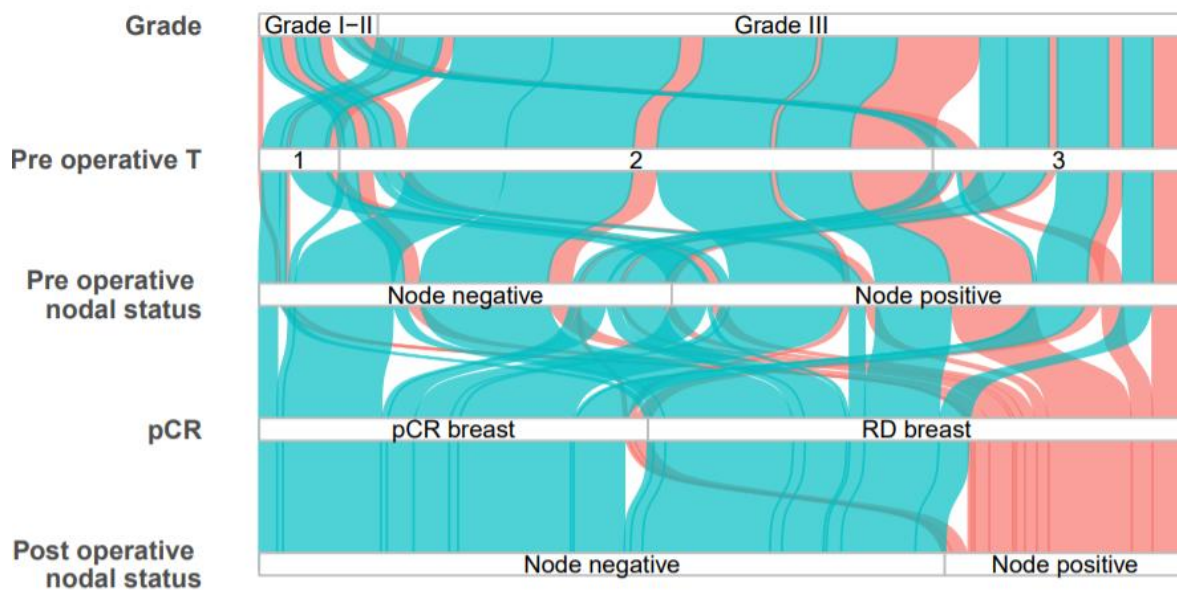
Annexe 3b : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **grade histologique**. En rouge les grade I et II et en gris, les grade III.



Annexe 3c : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'envahissement ganglionnaire**. En gris, les N- pré opératoire et en rouge, les N+ pré opératoire.

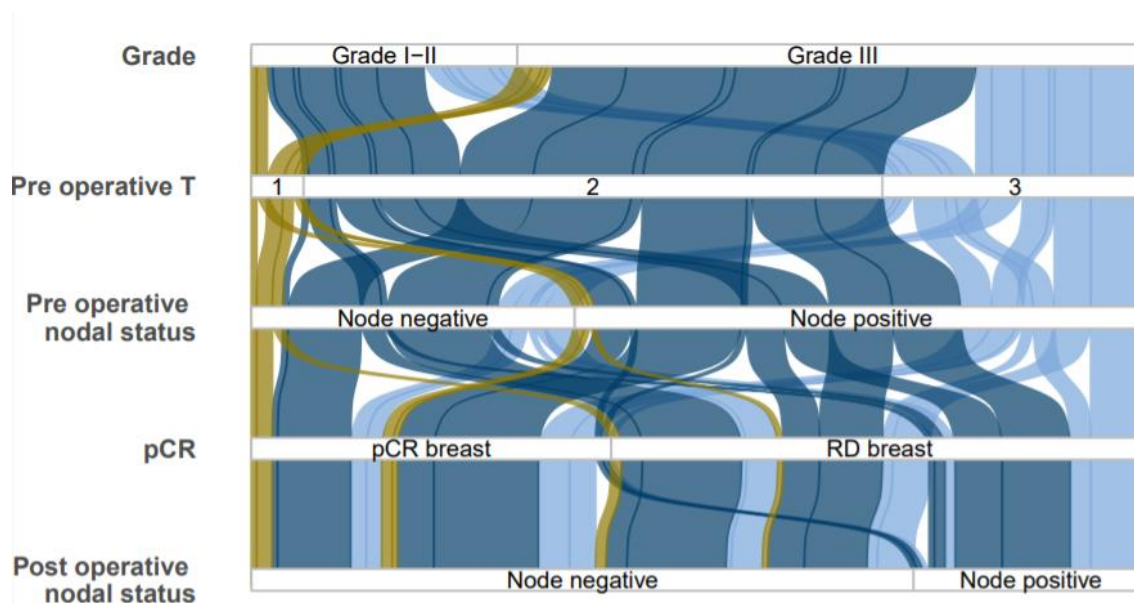


Annexe 3d : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **la réponse histologique mammaire**. En jaune, les patients ayant obtenu une pCR et en bleu, les patients n'ayant pas obtenu de pCR après CNA.

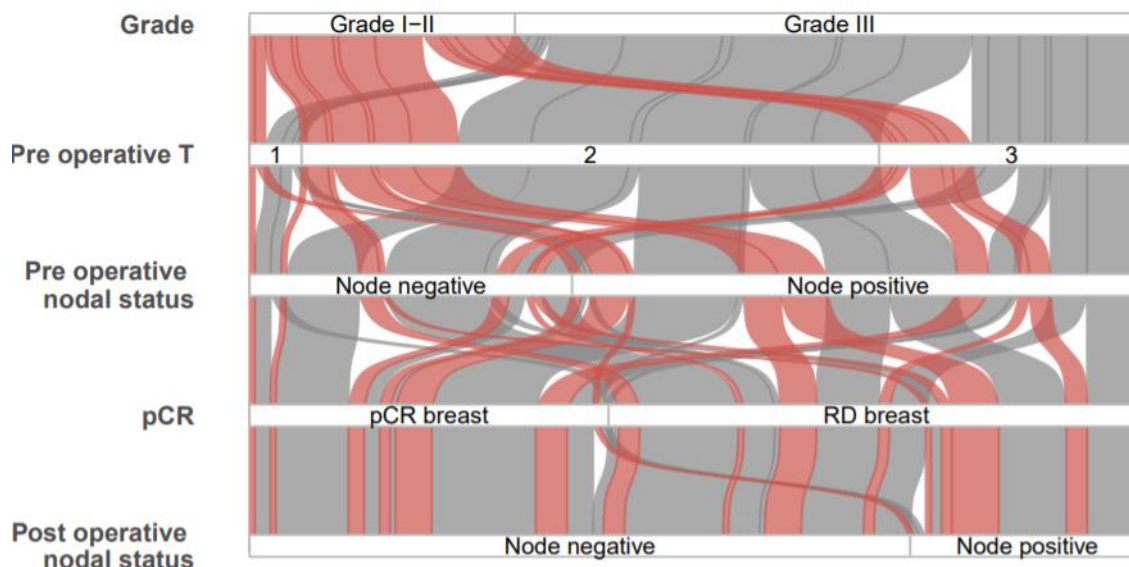


Annexe 3e : Le diagramme de Sankey est colorisé selon l'atteinte ganglionnaire post-opératoire. En bleu, les N- post opératoire et en rose, les N+ post opératoire.

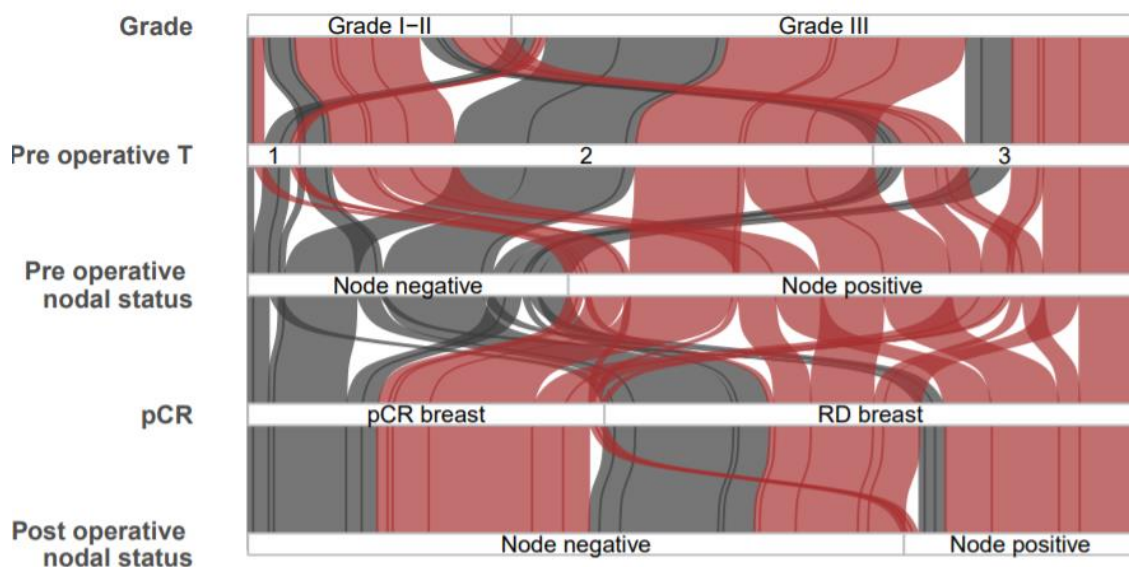
Les annexes 4 représentent des diagrammes de Sankey prédisant l'atteinte ganglionnaire post opératoire en fonction du grade, du stade T initial, du statut ganglionnaire pré opératoire, et de la réponse histologique dans le sous-type HER2 positif.



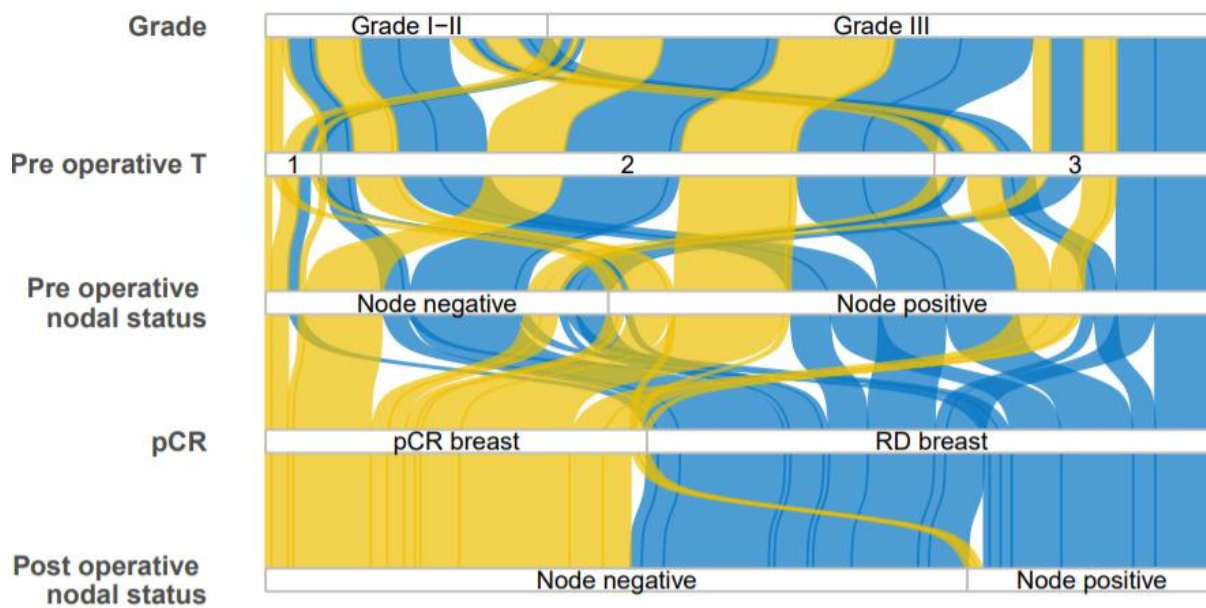
Annexe 4a : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le stade TNM. Le stade T1 est colorisé en kaki, le stade T2 en bleu foncé, et le stade T3 en bleu ciel



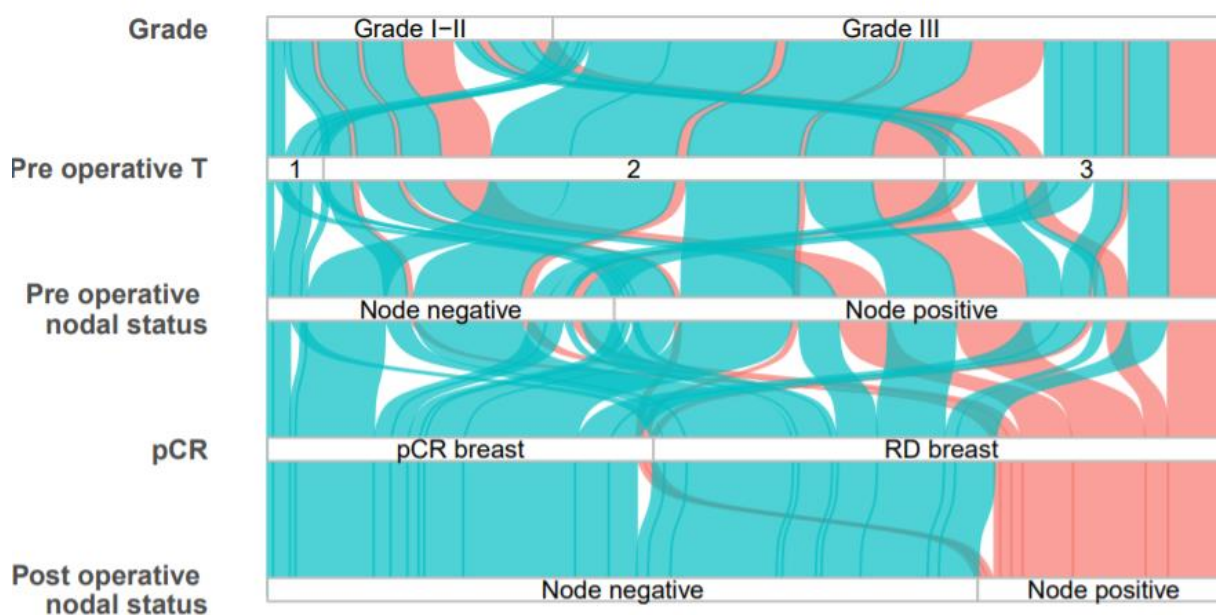
Annexe 4b : Le diagramme de Sankey est colorisé selon le **grade histologique**. En rouge les grade I et II et en gris, les grade III.



Annexe 4c : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'envahissement ganglionnaire**. En gris, les N- pré opératoire et en rouge, les N+ pré opératoire.



Annexe 4d : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **la réponse histologique mammaire**. En jaune, les patients ayant obtenu une pCR et en bleu, les patients n'ayant pas obtenu de pCR après CNA.



Annexe 4e : Le diagramme de Sankey est colorisé selon **l'atteinte ganglionnaire post-opératoire**. En bleu, les N- post opératoire et en rose, les N+ post opératoire.