

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2008.....

N° 122

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Gynécologie-obstétrique

par

*Isabelle Jaffré*

née le 16/12/1977 à Troyes

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2008

---

Carcinome canalaire infiltrant du sein  
avec résection incomplète : impact de la reprise des marges  
d'exérèse sur le risque de récurrence locale à propos d'une série  
rétrospective de 1062 patientes.

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Dr. Classe....

# SOMMAIRE

I-INTRODUCTION .....	4
II-LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN POUR CARCINOME INFILTRANT .....	6
II-1-De la mastectomie au traitement conservateur .....	6
II-1-1-le dogme de Halsted.....	6
II-1-2- Le traitement conservateur .....	6
II-1-3-L'apport de la radiothérapie.....	8
II-2-Technique chirurgicale.....	8
II-2-1-Etape préopératoire.....	8
II-2-2-Etape peropératoire : technique chirurgicale .....	9
II-2-3-Etape postopératoire .....	10
II-3-Limites du traitement conservateur.....	11
II-3-1-Limites liées à la tumeur.....	11
II-3-2-Limites liées à la patiente : vers une décision partagée.....	13
III-MATERIEL ET METHODE.....	15
III-1-Objectifs et paramètres étudiés.....	15
III-2-Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude .....	16
III-3-Méthodologie de l'étude .....	18
III-3-1-Protocole chirurgical .....	18
III-3-2-Protocole anatomopathologique .....	19
III-3-3-Analyse statistique.....	19
IV-RESULTATS.....	21
IV-1-Description des populations .....	21
IV-2-Facteurs prédictifs de maladie résiduelle .....	24
IV-3-Taux de RLH selon le type de marges pour la population des marges non saines non reprises .....	28
IV-4-Impact de la reprise sur le taux de RLH selon le type de marges .....	28

IV-5-Survie sans récurrence des 3 populations.....	29
V-DISCUSSION .....	30
VI-CONCLUSION.....	47

## I-INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers de la femme dans les pays occidentaux. Avec 42000 nouveaux cas en 2000 en France, il représente 36% des cas de cancers féminins.<sup>1</sup>

Le risque pour une femme de développer un cancer du sein est de 12% et le risque de décès de 4% : ce cancer touche donc une femme sur 8, et une femme sur 25 en meurt.<sup>2</sup>

Son incidence est en constante augmentation. En France le nombre de cas estimé a doublé en 20 ans, passant de 21000 en 1980 à 42000 en 2000.

Le traitement chirurgical peut être conservateur du sein ou radical.

Le traitement conservateur du cancer du sein (TC) repose sur le principe d'une exérèse chirurgicale première complète suivie d'une radiothérapie locorégionale. Il consiste en une chirurgie d'exérèse glandulaire permettant une exérèse totale de la tumeur, laissant un sein d'aspect normal et un risque de récurrence locale faible sans modifier la survie globale par rapport à la mastectomie.<sup>3,4</sup>

Le TC est devenu le traitement locorégional le plus répandu en France.

Deux essais randomisés ont montré que des marges d'exérèse non saines augmentaient le risque de récurrence locale homolatérale (RLH) de 17% pour des marges saines à 25% pour des marges non saines à 10 ans.<sup>5,6</sup>

Un TC réussi implique des marges d'exérèse saines, lorsque ce n'est pas le cas, une reprise d'exérèse par seconde chirurgie conservatrice lorsqu'elle est réalisable, est recommandée.

Il y a une population de patientes dont les marges d'exérèse ne sont pas saines qui ne tirent aucun bénéfice d'une reprise des marges. Les ré-excisions indemnes ne participent pas au contrôle local tumoral et peuvent aboutir à de mauvais résultats esthétiques.<sup>7</sup>

L'objectif principal de notre travail était de préciser les paramètres dans le cadre du traitement conservateur d'un carcinome canalaire infiltrant qui permettent de poser l'indication de reprise des marges en cas de marges non saines. L'objectif secondaire était l'étude de la récurrence locale.

## **II-LA CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN POUR CARCINOME INFILTRANT**

### **II-1-De la mastectomie au traitement conservateur**

#### **II-1-1-le dogme de Halsted**

Le dogme de Halsted, chirurgie radicale élargie comme seul traitement curatif, a longtemps perduré<sup>8</sup>. Il s'agissait de pratiquer l'exérèse de la glande mammaire, des muscles grand pectoral et petit pectoral, des ganglions axillaires, susclaviculaires et ceux de la chaîne mammaire interne. Ce n'est qu'après la guerre en 1948 que deux chirurgiens britanniques, Patey et Dyson, ont décrit une technique de mastectomie avec conservation du muscle grand pectoral. Quelques années plus tard R Mac Whirther a décrit une technique de mastectomie simple associée à de la radiothérapie. Devant la constatation de la persistance de RLH malgré une chirurgie locorégionale extensive est né le concept du traitement conservateur. Ce concept n'a que 30 ans. En 1976 débutaient deux essais randomisés : celui de l'Institut du Cancer de Milan et le National Surgical Adjuvant Breast Cancer (NSABP06).<sup>3,4</sup>

#### **II-1-2- Le traitement conservateur**

L'essai Milan II a été conduit de 1973 à 1980. 701 patientes avec des tumeurs de moins de 2 cm ont été randomisées entre mastectomie (349) et traitement conservateur (352 "quadrantectomies", selon la définition de l'Institut du cancer de Milan : marge saine  $\geq$  2cm). Après des premiers résultats parus en 1977 et en 1981, une actualisation avec 20 ans de recul a été publiée en 2002<sup>9</sup>. Le taux de récurrence cumulé à 20 ans était de 8,8 % pour le groupe traitement conservateur et de 2,3 % pour le groupe mastectomie. Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes en termes de cancer controlatéral, métastase à distance ou

second cancer. Le taux de décès toutes causes confondues était de 41,7 % dans le groupe conservateur et de 41,2 % dans le groupe mastectomie.

L'essai NSABP B06<sup>4</sup> (National Surgical Adjuvant Breast Cancer) a été conduit de 1976 à 1984. Il a enrôlé 1 851 femmes avec des tumeurs de 4 cm ou moins, qui ont été randomisées entre mastectomie totale (589), tumorectomie seule (634) et tumorectomie suivie d'irradiation (628). Les résultats ont été publiés en 1989 et en 1995. Une actualisation avec 20 ans de recul est parue en 2002<sup>10</sup>. Aucune différence n'a été notée entre les trois groupes en termes de survie sans métastase à distance et de survie globale. Les taux cumulés à 20 ans de récurrence locale étaient de 39,2 % dans le groupe tumorectomie seule et de 14,3 % dans le groupe tumorectomie suivie d'irradiation, un taux de 14,8 % de récurrences locales ou régionales est rapporté dans le groupe mastectomie.

L'essai EORTC 10801<sup>11</sup> (Organisation Européenne de Recherche contre le Cancer) a été conduit de 1980 à 1986. 868 patientes ont été randomisées entre traitement conservateur (448) et mastectomie (420). 80 % d'entre elles avaient des tumeurs de 2,1 à 5 cm. Il a été revu et republié en 2000<sup>5</sup>. Avec un recul moyen de 13,4 ans, il n'y a aucune différence entre les deux groupes en termes de survie globale et de survie sans métastase à distance (respectivement 66 % et 66 % pour le groupe mastectomie versus 65 % et 61 % pour le groupe conservateur). Le taux cumulé à 10 ans de récurrence locale est statistiquement significatif entre mastectomie et traitement conservateur (respectivement 12 % et 20 % ;  $p = 0,01$ ).

Une méta-analyse des 6 principaux essais thérapeutiques randomisant une association radio-chirurgicale conservatrice contre une mastectomie a été publiée en 2005<sup>12</sup>. Plus de 4000 patientes ont été incluses avec un recul moyen de 14,7 ans. Cette méta-analyse a confirmé que :

-le risque de RLH était plus élevé après traitement conservateur (OR : 1,56 IC=1,28-1,89) ;

-les deux traitements étaient équivalents en terme de survie globale (OR : 1,07 IC=0,93-1,22).

La preuve scientifique d'équivalence pour la survie globale entre mastectomie et traitement conservateur est bien documentée.

### **II-1-3-L'apport de la radiothérapie**

Tout traitement conservateur associe une chirurgie d'exérèse et une radiothérapie postopératoire du sein en totalité, avec un éventuel complément de dose sur le lit tumoral. Plusieurs essais randomisés<sup>8, 13-17</sup> ont démontré que la radiothérapie réduisait le risque de RLH après chirurgie conservatrice. La réduction du risque de RLH par rapport à la chirurgie conservatrice seule est de 2,5 à 4. L'augmentation du contrôle local de la maladie par la radiothérapie a une incidence sur l'amélioration de la survie.<sup>18,19</sup> L'augmentation de la dose de radiothérapie dans le lit tumoral, après l'irradiation du sein à la dose de 50 Gy, pourrait être un moyen de réduire le risque de récurrence locale. L'essai randomisé de l'EORTC qui a enrôlé 5318 patientes a évalué l'impact d'une dose additionnelle de 16 Gy sur le contrôle local. Cette dose additionnelle améliore le contrôle local pour toutes les patientes quelque soit leur âge mais n'a pas d'impact sur la survie.<sup>20</sup>

## **II-2-Technique chirurgicale**

### **II-2-1-Etape préopératoire**

La mise en œuvre de moyens adaptés à l'obtention d'un diagnostic préopératoire est souhaitable car bénéfique à la prise en charge de la patiente : diminution du risque de ré intervention pour marges d'exérèses non saines, pour exploration axillaire complémentaire. Le diagnostic préopératoire aide à l'information de la patiente et à l'organisation de sa prise en charge chirurgicale. La démarche consistant à pratiquer une tumorectomie avec examen extemporané puis curage s'il s'agit d'un carcinome infiltrant a quasiment disparue. L'optimisation du bilan d'imagerie conventionnelle vise à déterminer le nombre de lésion, leur localisation et leur taille. La concertation pré opératoire entre le chirurgien et le radiologue permettra de guider le choix de l'examen d'imagerie. Cette étape du parcours de la patiente est déterminante pour la qualité de sa prise en charge : consultation chirurgicale intégrée au dispositif d'annonce, indication opératoire posée au terme d'une concertation pluridisciplinaire préthérapeutique (RCP, Référentiel), consultation anesthésique, détermination des modalités d'hospitalisation, traditionnelle ou ambulatoire, repérage d'une lésion non palpable, injection du technétium pour la détection du ganglion sentinelle, gestion du planning opératoire.

### **II-2-2-Etape peropératoire : technique chirurgicale**

Résection large et non fragmentée de la lésion, de la sous peau au fascia prépectoral, par une incision indirecte dans un but esthétique péri aréolaire, sous mammaire ou axillaire, ou directe. La mise en place de clips<sup>21</sup> dans la zone de tumorectomie est un artifice apprécié des radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose, pour un traitement pluridisciplinaire de qualité. Les résections cutanées sont rarement nécessaires sauf en cas de doute sur une atteinte de la peau. Le capitonnage de la zone opératoire est une alternative possible au drainage.<sup>22</sup>

La pièce opératoire sera systématiquement orientée selon une technique validée au préalable avec les médecins radiologues et anatomopathologistes. Le site opératoire sera systématiquement remodelé pour limiter les risques de séquelles esthétiques.

En cas de lésion non palpable, repérée au préalable par les radiologues, une radiographie de la pièce opératoire orientée sera systématiquement réalisée en peropératoire permettant de confirmer la présence de la lésion motivant l'exérèse.

Dans tous les cas le compte rendu opératoire devra décrire le type d'intervention réalisée, le côté, la localisation de la tumeur dans le sein, la classification TNM, l'orientation de la lésion par rapport à la peau et au muscle pectoral ainsi que les gestes réalisés.

### **II-2-3-Etape postopératoire**

La durée de l'hospitalisation dépend notamment du drainage du site mammaire ou axillaire, et de l'évaluation de la douleur postopératoire. Les gestes de chirurgie mammaire conservatrice, avec ou sans exploration axillaire, peuvent être proposés au cours d'un séjour ambulatoire<sup>23</sup>. La chirurgie ambulatoire suppose l'admission, la réalisation du geste chirurgical et la sortie dans les 12 heures. Les principales recommandations de sécurité entourant la programmation d'un geste en ambulatoire sont précisées lors de la consultation préopératoire : motivation d'une patiente en bon état général, geste opératoire de faible risque hémorragique, gestion simple et efficace de la douleur post opératoire. La patiente doit habiter à moins d'une heure de l'établissement, et être accompagnée d'un adulte à domicile la première nuit. Dans ce contexte la réalisation de la chirurgie sénologique conservatrice en ambulatoire est très appréciée des patientes<sup>24</sup>. Une hospitalisation courte de 24-48h est une alternative à l'ambulatoire stricto sensu.

Tous les dossiers de cancérologie doivent être présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pré et post-thérapeutique et/ou être en traités en adéquation avec le Référentiel en vigueur. Une évaluation de l'adéquation des traitements proposés avec le Référentiel du Réseau de soins en cancérologie, une mise à jour régulière du référentiel et une évaluation des RCP doivent garantir la pluridisciplinarité de la pratique de soins.

La consultation post opératoire s'inscrit dans le cadre du dispositif d'annonce et doit être programmée systématiquement pour s'assurer des suites post opératoires et informer la patiente des résultats. Il faut proposer un projet thérapeutique fondé sur une concertation pluridisciplinaire(RCP) et confirmer ou non la conservation mammaire (décrets 2007-388 et 389 - JO 22/03/2007).

### **II-3-Limites du traitement conservateur**

On estime en France le taux de patientes qui ont un traitement conservateur entre 70 et 75%. Cependant il existe des disparités importantes : ce taux varierait selon les régions et les praticiens de 63% à 79%<sup>25</sup>. Cette disparité est liée à la fois à des contre-indications carcinologiques au traitement conservateur, à la patiente et à l'équipe chirurgicale qui la prend en charge.

#### **II-3-1-Limites liées à la tumeur**

La taille tumorale maximale dans les essais randomisés allait de 2,5 cm (Milan II) à 5 cm (EORTC). Une revue de neuf essais randomisés publiée en 2003 a analysé le risque de RLH en fonction de la taille tumorale<sup>26</sup>. Le taux de RLH n'était pas lié à la taille tumorale.

Les recommandations actuelles tendent à étendre les indications de traitement conservateur aux tumeurs comprises entre 3 et 5 cm, si une chirurgie en berges saines est possible, avec un résultat cosmétique acceptable <sup>27</sup>. Le rapport entre volume de la lésion et volume mammaire est la meilleure approche pour poser une indication de traitement conservateur, l'approche centimétrique est à abandonner.

La localisation tumorale (rétro aréolaire ou des quadrants inférieurs, par exemple) peut être source de difficultés techniques pour parvenir au double objectif d'une exérèse large carcinologique et d'un résultat cosmétique.

L'oncoplastie permet d'augmenter le volume des exérèses conservatrices d'une part et d'autre part d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant pour des localisations à risque de déformation post-opératoire<sup>28</sup>. La technique dite de « l'Omega » pour une résection d'une tumeur des quadrants supérieurs est illustrée ci-dessous.

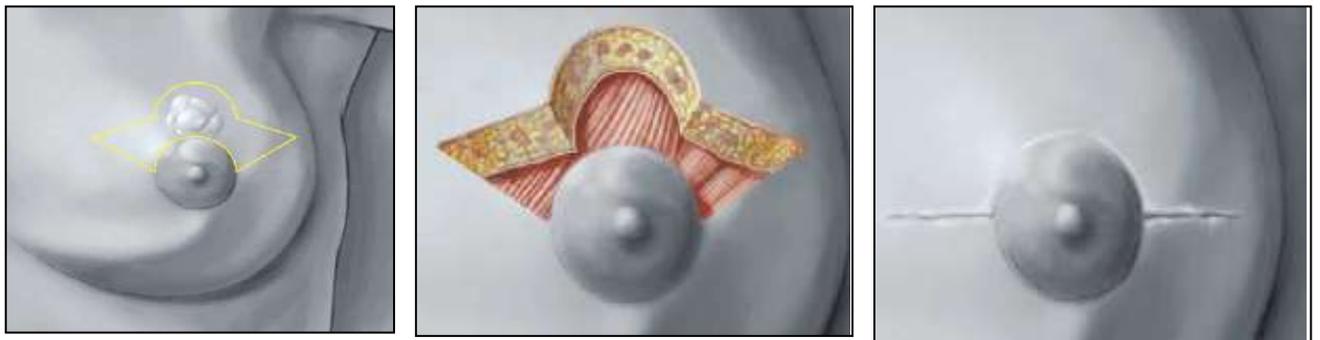


Figure 1 : technique d'oncoplastie

En cas de tumeurs multifocales, ou de récurrence locale, l'indication de traitement conservateur n'est pas consensuelle et nécessitera une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire pré thérapeutique. Les paramètres à prendre en considération seront la nécessité d'avoir des marges saines, la qualité du résultat cosmétique et la participation de la patiente à la décision. La proposition de traitement conservateur sera toujours présentée avec son risque

de récurrence locale lors de l'information de la patiente qui participera ainsi au choix de son traitement chirurgical.

Lorsque la chirurgie première conservatrice semble compromise on peut avoir recours à la chimiothérapie néoadjuvante. Dans le cas d'une tumeur unifocale non inflammatoire la chimiothérapie néoadjuvante peut permettre d'augmenter les chances de conservation mammaire, avec environ 45% de chances de conserver le sein<sup>29</sup>. Cette indication doit être proposée lors de la consultation pré opératoire. Elle résulte d'une concertation entre le chirurgien et l'oncologue médical, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire préthérapeutique.

### **II-3-2-Limites liées à la patiente : vers une décision partagée**

Le risque de RLH est 5 fois plus élevé chez les femmes jeunes (35 ou 40 ans selon les études)<sup>30,31</sup>. Le jeune âge est un facteur indépendant de RLH. Il ne constitue pas une contre-indication au traitement conservateur, mais la patiente doit être informée du risque accru de RLH et doit avoir une surveillance adaptée. Le traitement conservateur améliore l'image de soi par rapport à la mastectomie<sup>13</sup>. Par contre le traitement conservateur, comparé au traitement radical, n'apporte pas la preuve d'une amélioration de la qualité de vie, de la vie familiale ou de la sexualité.<sup>14</sup>

Les antécédents tels qu'une radiothérapie du thorax (maladie de Hodgkin) ou une collagénose peuvent contre-indiquer une radiothérapie du sein et amènent à proposer une chirurgie radicale.

Les études sur la décision partagée montrent que 40 à 70% des patientes souhaitent participer à la décision thérapeutique conjointement avec le médecin<sup>32,33</sup>. Une meilleure communication permet d'améliorer la compliance au traitement ainsi que la qualité de vie des patientes<sup>34-36</sup>. Lorsque la patiente

participe au choix du traitement chirurgical près d'un tiers des patientes qui pourraient avoir un traitement conservateur optent pour une mastectomie<sup>15</sup>. Les principales motivations des patientes optant pour un traitement radical sont la crainte de la récurrence et la crainte des effets de la radiothérapie<sup>16</sup>. L'amélioration de l'information des patientes et leur participation au choix du type de traitement chirurgical améliorent très nettement leur qualité de vie<sup>17,18</sup>.

### **III-MATERIEL ET METHODE**

*Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique de 1992 à 2002 comparant trois populations de patientes :*

*-206 Patientes avec un carcinome canalaire infiltrant, traitement conservateur, une ou plusieurs reprises pour marges non saines.*

*-248 Patientes avec un carcinome canalaire infiltrant, traitement conservateur, marges non saines, pas de reprise.*

*-608 Patientes avec un carcinome canalaire infiltrant, traitement conservateur, marges saines, pas de reprise.*

*Nous avons étudié le taux de maladie résiduelle dans la première population et le taux de récurrence locale à 5 ans dans les trois populations.*

Nos données ont été extraites de BERENIS (Base d'Evaluation et de REcherche du Néoplasme Infiltrant et In Situ) au sein du centre René Gauducheau. Cette base recueille des données cliniques, biologiques et radiologiques qui sont régulièrement mises à jour.

#### **III-1-Objectifs et paramètres étudiés**

**Notre objectif** principal était de déterminer les paramètres permettant de poser l'indication d'une reprise chirurgicale en cas de marges non saines.

Les objectifs secondaires étaient :

- Etudier les facteurs associés à la présence de maladie résiduelle sur la pièce de reprise.

- Comparer le taux de RLH dans les 3 populations.

- Evaluer l'impact de la reprise sur le taux de RLH selon le type de marges.

**Les paramètres étudiés** étaient :

- *La maladie résiduelle* : elle est définie comme la persistance de carcinome canalaire infiltrant ou in situ sur la pièce de ré-excision.

- *Le statut des marges* : nous avons défini 7 types de marges différents :

-Atteinte Focale Infiltrante: présence de carcinome infiltrant au contact de la berge encrée sur 3 champs microscopiques ou moins à faible grossissement <sup>37</sup>.

-Atteinte Focale In Situ: présence de carcinome in situ au contact de la berge encrée sur 3 champs microscopiques ou moins à faible grossissement <sup>37</sup>

-Atteinte Diffuse Infiltrante: présence de carcinome infiltrant au contact de la berge encrée sur plus de 3 champs microscopiques ou moins à faible grossissement.

-Atteinte Diffuse In Situ: présence de carcinome in situ au contact de la berge encrée sur plus de 3 champs microscopiques ou moins à faible grossissement.

-Proche : distance entre cellules tumorales et berge encrée < 3 mm.

-Indéterminé.

-Saine : distance entre cellules tumorales et berge encrée  $\geq$  3 mm

- *Le nombre de marges atteintes.*

- *La proportion de carcinome intracanaire au sein de la tumeur* : rapport Taille du carcinome intracanaire/Taille tumorale totale

- *Le taux de RLH* : recensement du nombre de nouveaux cancers dans le même sein.

- *La survie sans récurrence.*

### **III-2-Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude**

Les critères d'*inclusion* pour la Population avec des marges Non Saines Reprises (NSR) étaient :

- Carcinome Canalaire infiltrant, présence ou non de carcinome In situ.

- Traitement chirurgical conservateur.

- Marges considérés comme Non Saines.
- Une ou plusieurs Reprises pour marges Non saines.

Les critères d'*exclusion* pour la Population NSR étaient :

- Toute autre histologie que le carcinome Canalaire.
- Carcinome In situ pur.
- Mastectomie : les patientes ayant une mastectomie première ainsi que les patientes ayant eu une mastectomie après plusieurs reprises en marges non saines.
- Reprise chirurgicale pour une autre indication que des marges non saines (hématome, ganglion sentinelle positif)
- Pas de radiothérapie du sein.

Les critères d'*inclusion* pour la Population avec des marges Non Saines Non Reprises (NSNR) étaient :

- Carcinome Canalaire infiltrant, présence ou non de carcinome In situ.
- Traitement chirurgical conservateur.
- Marges considérés comme Non Saines.
- Aucune reprise pour marges Non saines.

Les critères d'*exclusion* pour la Population NSNR étaient :

- Toute autre histologie que le carcinome Canalaire.
- Carcinome In situ pur.
- Mastectomie.
- Reprise pour marges non saines.
- Pas de radiothérapie du sein.

Les critères d'*inclusion* pour la Population avec des marges Saines (S) étaient :

- Carcinome Canalaire infiltrant, présence ou non de carcinome In situ.

- Traitement chirurgical conservateur.
- Marges considérés comme Saines.

Les critères d'*exclusion* pour la Population S étaient :

- Toute autre histologie que le carcinome Canalaire.
- Carcinome In situ pur.
- Mastectomie.
- Marges non saines.
- Reprise pour marges non saines.
- Pas de radiothérapie du sein.

### **III-3-Méthodologie de l'étude**

#### **III-3-1-Protocole chirurgical**

-Avant la chirurgie :

- Imagerie/ Repérage des lésions infracliniques
- Prélèvements diagnostiques :

Nous avons obtenu un diagnostic histologique préopératoire dans 70% des cas soit par ponction cytologique soit par biopsies percutanées, microbiopsies (18-12Gauges) ou macrobiopsies (11-8Gauges).

-La chirurgie a consisté en une exérèse chirurgicale monobloc.

L'exérèse glandulaire avait pour limite antérieure la peau et pour limite postérieure le fascia du grand pectoral.

En fin d'exérèse des clips chirurgicaux ont été mis en place latéralement sur les berges glandulaires et en profondeur sur le muscle grand pectoral.

-La pièce opératoire a été systématiquement orientée selon un protocole préétabli avec les anatomopathologistes.

### **III-3-2-Protocole anatomopathologique**

-La totalité de la pièce fraîche est encrée avec de l'encre de chine. Elle est ensuite fixée. Puis les berges sont encrées avec des couleurs différentes en respectant l'orientation de la pièce. La pièce est ensuite découpée en blocs de 2 à 5 mm d'épaisseur uniquement sur les zones d'intérêt choisies. Ces blocs sont ensuite inclus dans la paraffine afin de les conserver. A partir de chaque bloc de paraffine on réalise des coupes de 5 microns afin de réaliser l'étalement sur lames. On peut ensuite procéder à l'analyse définitive colorimétrique et immunohistochimique. Le pathologiste rapporte la plus petite distance par rapport aux marges d'exérèse. Si une marge est envahie, il faut préciser la topographie, le type histologique (infiltrant ou in Situ) et son étendue ( focale ou extensive).

-L'examen macroscopique extemporané consiste à examiner grossièrement le rapport des marges avec la tumeur. Si celle-ci semble proche d'une marge, une nouvelle section perpendiculaire est réalisée et la marge réexaminée grâce à des coupes congelées successives. Si la marge s'avère atteinte le chirurgien réalise une réexcision ciblée dans le même temps opératoire.

-Le compte rendu anatomopathologique est standardisé depuis 2003 (fiche de compte rendu anatomopathologique recommandée par l'institut National du Cancer en annexe).

### **III-3-3-Analyse statistique**

Le critère de jugement principal est la maladie résiduelle.

Le critère de jugement secondaire est la récurrence locale homolatérale.

Le délai de récurrence est le temps entre la chirurgie première et la récurrence.

Les comparaisons des variables quantitatives entre les groupes d'intérêt ont été faites grâce au test de Student (ou non paramétrique Mann-Whitney si nécessaire).

Les comparaisons des variables qualitatives entre les groupes d'intérêt ont été faites grâce au test du Chi<sup>2</sup> de Pearson (ou test exact de Fisher si nécessaire).

Les courbes de survie sans récurrence ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank.

Les analyses multivariées ont été faites grâce au modèle de régression semi-paramétrique de Cox.

Les comparaisons des variables ordinales entre les groupes d'intérêt ont été faites grâce au test de tendance.

L'ensemble des tests ont été faits de façon bilatérale avec une limite de significativité fixée à 5%.

Les analyses ont été effectuées grâce au logiciel SAS version 9.1.

## IV-RESULTATS

### IV-1-Description des populations

On retrouve dans la figure 2 la répartition des 1062 patientes selon les caractéristiques des marges d'exérèse.

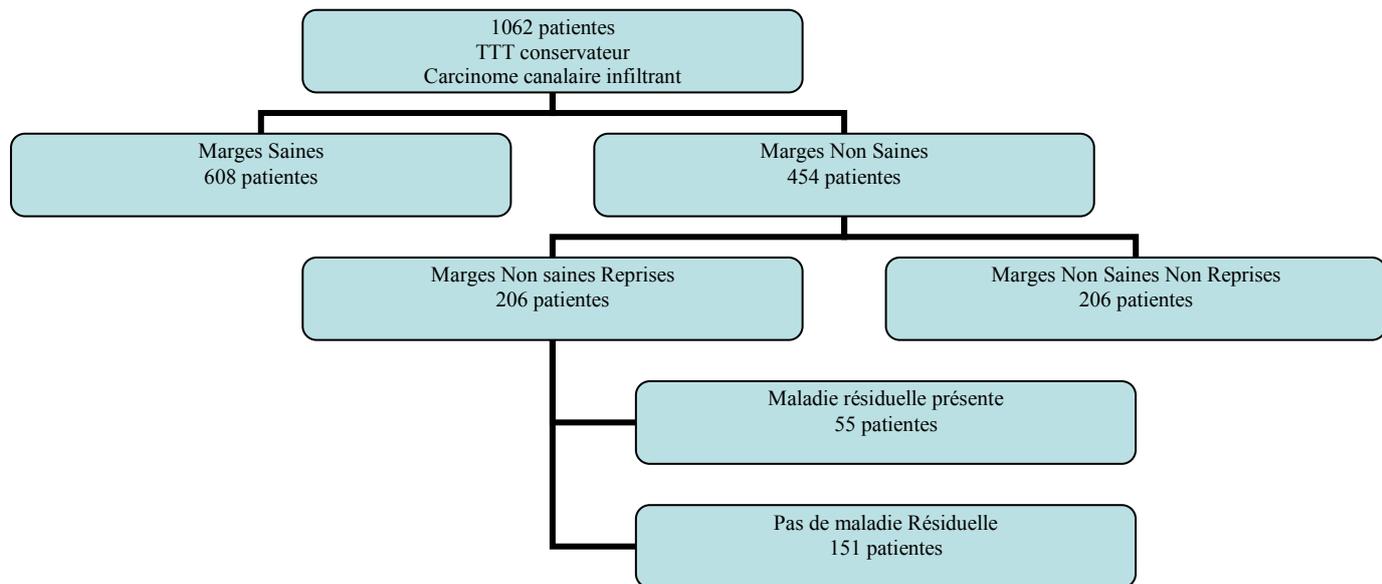


Figure 2 : répartition des patientes selon les marges d'exérèse

Les 3 populations sont globalement identiques pour les principaux facteurs pronostics : l'âge, le grade histologique. En revanche on trouve une différence significative pour la Taille, pour les Récepteurs Hormonaux et les ganglions positifs. La Taille tumorale est plus petite dans la population NSR. Il y a plus de Récepteurs Hormonaux positifs dans la population NSR. Il y a moins de ganglions positifs dans la population NSR.

Tableau 1: caractéristiques des 3 populations

	Marges non saines reprises	Marges saines reprises	non non	Marges saines
<b>Nombre de patientes</b>	206	248		608
<b>Age</b>				
Moyenne	55	55		57
Médiane	54			58
<b>Taille</b>				
T0	75	23		125
T1	78	114		254
T2	52	99		203
>T2	1	12		26
<b>Ganglions positifs</b>	53	101		60
<b>Récepteur estrogène</b>				
Positif	172	164		500
Négatif	22	47		82
Inconnu	12	37		26
<b>Récepteur progestérone</b>				
Positif	136	107		399
Négatif	43	47		153
Inconnu	27	94		56
<b>Histologie</b>				
CCI	187	248		608
CCI+CLI	14	0		0
CCI+composante médullaire	1	0		0
CCI+composante tubuleux	4	0		0
<b>Composante in situ</b>				
0%	25	27		164
<30%	96	147		297
30-70%	38	33		53
>70%	41	31		39
Inconnu	6	10		55
<b>Grade</b>				
SBR I	62	56		197
SBR II	102	117		265
SBR III	39	61		121
Inconnu	3	14		25
<b>Radiothérapie</b>				
Dose sein entier				
Moyenne	47 Gy	46 Gy		48 Gy
Min-Max	45-52 Gy	44-60 Gy		45-56 Gy
Inconnu	6	10		5
Surdosage				
Moyenne	11 Gy	13 Gy		12 Gy
Min-Max	4-20 Gy	5-19 Gy		5-20 Gy
Inconnu	10	10		5
<b>Hormonothérapie</b>				
Oui	161	104		383
Non		114		225
Inconnu	45	30		0
<b>Chimiothérapie</b>				
Oui	162	130		281
Non		116		327
<b>Inconnu</b>	44	2		0

Tableau 2: répartition des 3 populations selon le type de marges

	<b>Marges non saines reprises</b>	<b>Marges saines reprises</b>	<b>non non saines</b>	<b>Marges saines</b>
Nombre de patientes	<b>206</b>	<b>248</b>		<b>608</b>
<b>Marges d'exérèse</b>				
Atteinte Focale Infiltrant	53	47		0
Atteinte Focale In Situ	16	25		0
Atteinte Diffuse Infiltrant	46	31		0
Atteinte Diffuse In Situ	50	14		0
Proche	34	130		0
Inconnu	7	1		0
<b>Nombre de berges atteintes</b>				
0	34	130		0
1	84	76		0
2	28	24		0
>2	50	7		0
Inconnu	10	11		0

Dans la population Marges Non Saines Reprises, les 2/3 des patientes avaient des marges atteintes, essentiellement de façon diffuse.

Dans la population Marges Non Saines Non Reprises, un peu plus du 1/3 des patientes avaient des marges atteintes, plus de la moitié des patientes avaient des marges proches.

## IV-2-Facteurs prédictifs de maladie résiduelle

Dans la population de patientes avec des marges Non Saines Reprises, 73% ont une reprise indemne de maladie résiduelle.

Maladie résiduelle	Fréquence	%
Oui	55	26,70
Non	151	73,30
Total	206	100

Tableau 3:fréquence de la maladie résiduelle dans la population marges Non Saines Reprises

Nous avons étudié la répartition de la maladie résiduelle selon le type de marges. On retrouve le plus de maladie résiduelle en cas d'Atteinte Diffuse In Situ.

Marges d'exérèse	Fréquence		Maladie résiduelle	
Atteinte Focale Infiltrant	53	25%	11	20%
Atteinte Focale In Situ	16	7%	6	11%
Atteinte diffuse Infiltrant	46	22%	10	18%
Atteinte Diffuse In Situ	50	24%	21	39%
Proche	34	16%	5	9%
Inconnu	7	4%	2	3%
Total	206	100%	55	100%

Tableau 4:fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges

Nous avons cherché à mettre en évidence quels étaient les facteurs qui influençaient le taux de maladie résiduelle.

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon que la marge est atteinte par du carcinome in situ ou infiltrant. Le taux de maladie résiduelle est significativement supérieur en cas de marge Atteinte In Situ ( $p=0,006$ )

		Marge Atteinte		Total	P=
		Infiltrante	In Situ		
Maladie résiduelle	Non	78	39	117	
	Oui	21	27		
Total		99	66	165	0,006

*Tableau 5:Fréquence de maladie résiduelle selon le type histologique de la marge atteinte*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon que la marge est atteinte ou proche. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence de taux de maladie résiduelle selon qu'une marge est atteinte ou seulement proche ( $< 3\text{mm}$ ).

		Marge		Total	P=
		Atteinte	Proche		
Maladie résiduelle	Non	117	29	146	
	Oui	48	<u>5</u>		
Total		165	34	199	0,06

*Tableau 6:Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marge atteinte/proche*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon que la marge est atteinte de façon diffuse ou focale. Quelque soit le type d'atteinte de la marge, il n'y a pas de différence de taux de maladie résiduelle.

		Marge		Total	P=
		Diffuse	Focale		
Maladie résiduelle	Non	65	52	117	
	Oui	31	17	48	
Total		96	69	165	0,18

*Tableau 7:Fréquence de la maladie résiduelle selon une atteinte des marges diffuse ou focale*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon la taille tumorale. Le taux de maladie résiduelle est de 23% si la taille est  $\geq$  à 2 cm et de 31% si la taille est  $<$  à 2 cm.

		Taille tumorale		Total	P=
		$<$ 2cm	$\geq$ 2cm		
Maladie résiduelle	Non	97	54	151	
	Oui	30	25	55	
Total		127	79	206	0,13

*Tableau 8:Fréquence de la maladie résiduelle selon la taille tumorale*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon le grade SBR. Nous n'avons pas trouvé de lien entre la maladie résiduelle et le grade histologique.

		Grade SBR			Total	P=
		I	II	III		
Maladie résiduelle	Non	43	74	32	149	
	Oui	19	28	7	54	
Total		62	102	39	203	0,24

*Tableau 9:Fréquence de la maladie résiduelle selon le grade SBR*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon le nombre de marges atteintes. Plus il y a de marges atteintes, plus le taux de maladie résiduelle augmente.

Nombre de marges atteintes	Maladie résiduelle		Total	P=
	Oui	Non		
0	5	29	34	
1	21	63	84	
2	7	21	28	
>2	19	31	50	
Inconnu	3	7	10	
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>55</b>	<b>206</b>	<b>0,021</b>

*Tableau 10:Fréquence de la maladie résiduelle selon le nombre de marges atteintes*

Nous avons comparé le taux de maladie résiduelle selon la proportion de la composante in situ. Nous avons pu mettre en évidence que plus la proportion de la composante in situ sur la tumeur initiale était importante, plus le taux de maladie résiduelle augmentait

Composante In Situ	Maladie résiduelle		Total	P=
	Oui	Non		
0%	2	23	25	
<30%	8	30	38	
30-70%	24	72	96	
>70%	19	22	41	
Inconnu	2	4	6	0,008
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>151</b>	<b>206</b>	

*Tableau 11:Fréquence de la maladie résiduelle selon la proportion de composante in situ*

### **IV-3-Taux de RLH selon le type de marges pour la population des marges non saines non reprises**

Le taux de RLH pour des marges *atteintes diffuse* est significativement supérieur au taux de RLH pour des marges *atteintes focale* (26% à 5 ans contre 8% à 5 ans  $p=10^{-4}$ ).

Le taux de RLH pour des marges *atteintes diffuse* est significativement supérieur au taux de RLH pour des marges *proches* (26% à 5 ans contre 10% à 5 ans  $p=10^{-4}$ ).

### **IV-4-Impact de la reprise sur le taux de RLH selon le type de marges**

En cas de marges atteintes diffuses, la réalisation d'une reprise diminue significativement le taux de RLH (26% à 5 ans contre 8% à 5 ans  $p < 10^{-4}$ ), que les marges soient atteintes par du Carcinome Canalaire Infiltrant ou du Carcinome In Situ ( $p < 10^{-4}$ ).

En cas de marges proches, la réalisation ou non d'une reprise n'a pas d'impact significatif sur le taux de RLH ( $p=0,065$ ).

En cas de marges atteintes par du carcinome In Situ la reprise diminue significativement le taux de RLH (22% à 5 ans contre 6% à 5 ans  $p=0,021$ ) que l'atteinte soit focale ou diffuse.

En analyse multivariée avec l'âge, l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les ganglions métastatiques, la reprise des marges reste un facteur indépendant de risque de RLH en cas de *marges atteintes diffuse*.

Au total, c'est donc sur le caractère diffus que la reprise a le plus d'impact.

#### IV-5-Survie sans récurrence des 3 populations

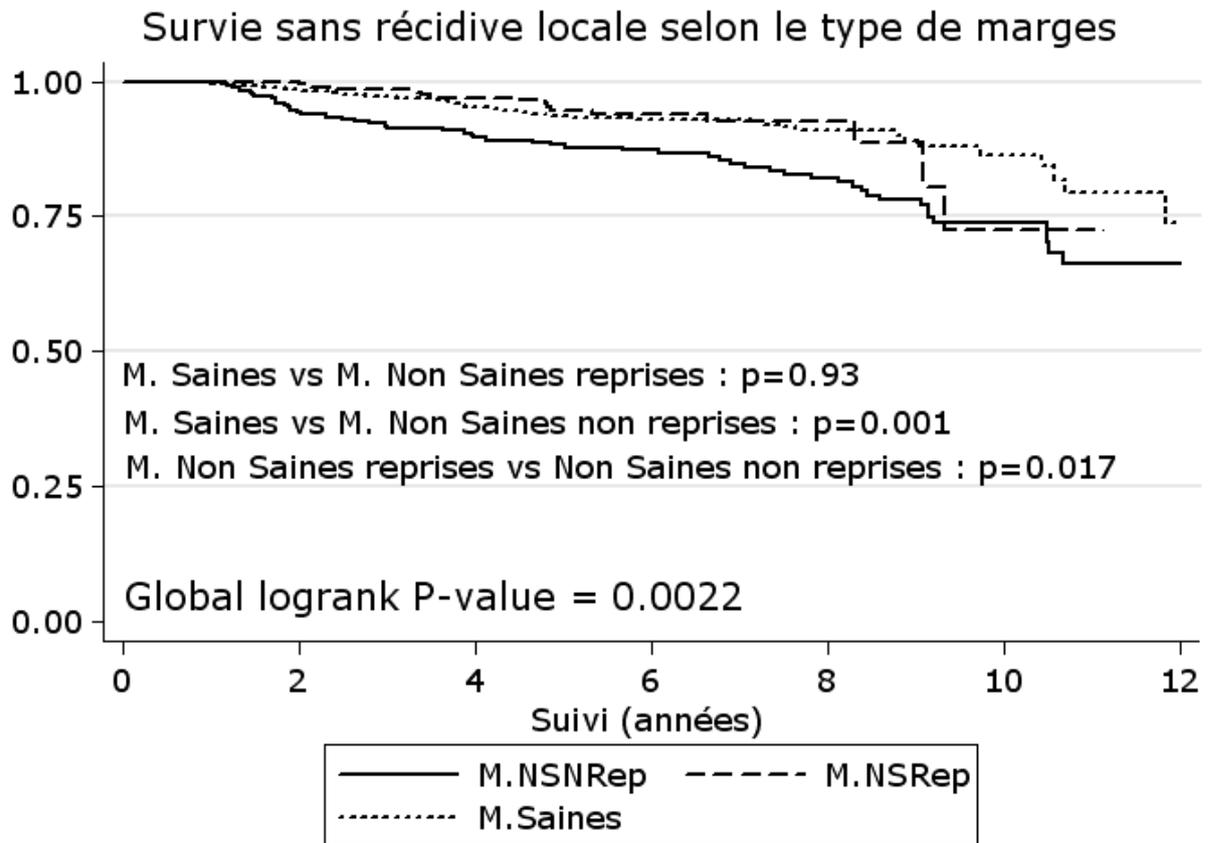


Figure 3: Survie sans RLH des 3 populations

En cas de marges non saines, la reprise des marges a globalement un impact favorable sur la RLH

## V-DISCUSSION

Nous avons principalement montré qu'en cas de marges *non saines*, les patientes ayant eu une reprise des marges avaient un taux de RLH non différent des patientes avec des marges *saines*. Les patientes non reprises avaient en revanche un taux de RLH significativement supérieur à celui des patientes avec des marges *saines*. Ce sont les patientes avec des marges *atteintes diffuses* qui bénéficient le plus d'une reprise.

### DEFINITION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES MARGES D'EXERCISE

Lorsqu'on schématise ce à quoi correspond une marge atteinte, on s'aperçoit qu'il existe plusieurs situations possibles.

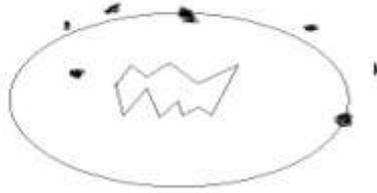
Pour une marge atteinte, 2 situations sont possibles :

-Excision incomplète d'une masse tumorale.



*Figure 4 : excision incomplète/marge atteinte*

-Foci résiduels d'une tumeur multifocale dont la masse tumorale principale a été enlevée en totalité.



*Figure 5 : excision complète d'une tumeur multifocale/marge atteinte*

La première situation nécessite une reprise qui permettra de compléter l'exérèse. Plusieurs marges atteintes et/ ou une atteinte diffuse d'une marge seront des facteurs discriminants pour reconnaître cette première situation.

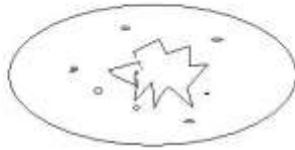
Trois situations sont possibles pour une marge proche ou négative :

-Excision complète d'une tumeur unifocale



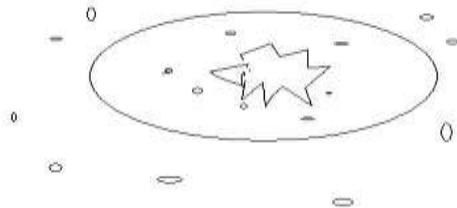
*Figure 6 : excision complète/marge proche ou négative*

-Excision complète d'une tumeur multifocale :



*Figure 7 : excision complète d'une tumeur multifocale/marge proche ou négative*

-Foci résiduels d'une tumeur multifocale :



*Figure 8 : foci résiduels d'une tumeur multifocale/marge proche ou négative*

Ces schémas illustrent que le statut des marges n'est pas représentatif du tissu environnant. Il faut s'aider d'autres facteurs pour établir une probabilité qu'une reprise retrouvera de la maladie résiduelle

## **MULTIFOCALITE DES TUMEURS MAMMAIRES**

Holland<sup>38</sup> a étudié à l'aide d'une technique de coupes sériées macroscopiques et de corrélation radio-histologique la probabilité de trouver des lésions tumorales résiduelles chez 264 patientes traitées par mastectomie pour une tumeur unifocale de 4 cm. Ces cas avaient été considérés comme accessibles à un traitement chirurgical conservateur. La technique utilisée par Holland permet d'établir une cartographie précise des lésions situées à proximité de la tumeur de référence. Dans 40% des cas aucune lésion résiduelle n'est retrouvée. Dans 19% des cas des lésions tumorales résiduelles ont été retrouvées à moins de 2 cm de la tumeur principale. Dans 41% des cas les lésions tumorales ont été observées à plus de 2 cm de la tumeur principale. Vadiya<sup>39</sup> a également étudié, la maladie résiduelle dans des pièces de mastectomie après une tumorectomie initiale. La maladie résiduelle était présente dans 63% des cas et 79% de cette maladie se retrouvait au-delà d'une marge représentant 25% du volume mammaire autour de la cavité de tumorectomie initiale.

## **FACTEURS PREDICTIFS DE MALADIE RESIDUELLE**

Le but était de trouver des facteurs qui pourraient nous orienter vers une reprise des marges indemne. L'hypothèse est que la RLH est directement liée à la maladie résiduelle après traitement conservateur du sein. Le but de la réexcision est de diminuer au maximum la quantité de maladie résiduelle présente dans le sein.

*Le statut des marges* a été identifié comme un des facteurs prédictifs les plus importants de maladie résiduelle. La probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte pour des marges atteintes que pour des marges proches.

Pour des marges > 2-3 mm, la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est faible de 0 à 17%<sup>40-42</sup>.

Etudes	Nombre de Patientes	Statut des marges	Maladie Résiduelle
Rubin et al <sup>43</sup>	135	≥ 1mm	6%
Gwin et al <sup>42</sup>	31	> 2mm	0
Pittinger et al <sup>41</sup>	49	≥ 3mm	0
Wazer et al <sup>44</sup>	160	Atteinte	56%
	61	≤ 2mm	36%
Cellini et al <sup>45</sup>	168	Atteinte	68%
	87	≥ 1mm	53%
Zavagno et al <sup>52</sup>	253	Atteinte	52%
	129	≤ 3mm	34%
<i>Notre étude</i>	165	Atteinte	29%
	34	≤ 2mm	14%

Tableau 12: fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges: revue de la littérature

Le type d'atteinte modifie la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle. La probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est proportionnelle au nombre de marges atteintes<sup>64</sup>. La probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte si les marges sont atteintes de façon diffuse<sup>46,46,63</sup>).

La présence d'une composante *In Situ extensive* sur la tumeur est reconnue comme facteur prédictif de maladie résiduelle<sup>47, 40</sup>. Dans notre étude la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte lorsque les marges sont atteintes par de la maladie *In situ* et lorsque la composante *In situ* est extensive.

Smitt<sup>66</sup> a étudié l'incidence de maladie résiduelle en tenant compte à la fois du statut des marges et de la présence d'une composante *In situ extensive*. Selon Smitt la présence d'une composante *In Situ diffuse* augmente la fréquence de la maladie résiduelle jusqu'à 100% en cas d'atteinte diffuse.

Type de marge	Composante In Situ extensive	Fréquence de la maladie Résiduelle %
0-2mm	Oui	38
	Non	11
Atteinte focale	Oui	100
	Non	32
Atteinte diffuse	Oui	89
	Non	50

Tableau 13: Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges et la composante in situ selon Smitt<sup>66</sup>

Ces observations sont expliquées par le caractère multifocal de la maladie In situ qui se propage le long des canaux souvent de façon discontinue.

Le jeune âge est un facteur de risque connu de maladie résiduelle<sup>67</sup>. Les patientes jeunes ont plus souvent une maladie agressive biologiquement<sup>48</sup> avec un grade élevé<sup>49,50</sup>. Wazer<sup>67</sup> a étudié la probabilité de maladie résiduelle en tenant compte à la fois de l'âge et du statut des marges.

Etude	Type de marge	Age	Nombre de patientes	de Maladie Résiduelle
Wazer et al	Positive focale	≤ 45 ans	22	60%
		> 45 ans	70	18%
	Positive modérée à extensive > 0-2mm	≤ 45 ans	10	100%
		> 45 ans	27	78%
		≤ 45 ans	13	23%
		> 45 ans	48	40%

Tableau 14: Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges et l'âge selon Wazer

Le jeune âge ne modifie pas la probabilité de maladie résiduelle en cas de marges proches. Proposer une réexcision à une patiente jeune présentant une marge positive focale permettra d'optimiser le traitement contrairement au cas d'une femme âgée présentant une marge positive focale.

La plupart des facteurs de risque de maladie résiduelle sont aussi des facteurs de risque de RLH.

## **FACTEURS DE RISQUE DE RLH**

Le facteur de risque de RLH le mieux connu est une *atteinte des marges*.

Il n'existe à ce jour aucun consensus pour définir après chirurgie conservatrice la marge d'exérèse optimale. La marge d'exérèse optimale est la résultante de deux objectifs opposés : passer très à distance de la tumeur sans laisser de déformation postopératoire.

Singletary et al,<sup>51</sup> dans leur revue de la littérature montrent que le statut des marges d'exérèse est le facteur de risque le mieux établi de RLH. C'est un facteur indépendant de RLH à long terme. Le tableau 12 montre un échantillon des plus grosses séries ayant examiné la relation entre marges d'exérèse et taux de RLH. Le taux de RLH est augmenté de façon significative en cas de marges atteintes ( $p < 10^{-4}$ ).

Définition marges	Référence	Nombre de patients	Suivi(mois)	Taux de RLH(%)	
				Marge négative	Marge positive
Positive versus négative (non défini quantitativement)	Pierce et al, 1997 <sup>52</sup>	396	60	3	10
	Heimann et al, 1996 <sup>53</sup>	869	60	2	11
	Burke et al, 1995 <sup>54</sup>	306	60	2	15
	Slotman et al,1994 <sup>55</sup>	514	68	3	10
	Veronesi et al,1995 <sup>56</sup>	289	79	9	17
	Van Dongen et al, 1992 <sup>57</sup>	431	96	9	20
	DiBiase et al,1998 <sup>58</sup>	453	120	13	31
	Mansfield et al, 1995 <sup>59</sup>	704	120	8	16
Négative > 1mm	Assersohn et al,1999 <sup>60</sup>	184	57	0	3
	Recht et al, 1996 <sup>61</sup>	134	58	3	22
	Schnitt et al, 1994 <sup>62</sup>	181	60	0	21
	Gage et al, 1996 <sup>63</sup>	343	109	3	16
	Park et al,2000 <sup>37</sup>	533	127	7	19
Négative > 2mm	Petersen et al, 1999 <sup>64</sup>	1021	73	8	10
	Freedman et al,1999 <sup>65</sup>	480	76	7	12
	Wazer et al, 1999 <sup>66</sup>	509	86	4	16
	Touboul et al, 1999 <sup>67</sup>	528	84	6	8
	Smitt et al, 1995 <sup>68</sup>	303	120	2	22
	Dewar et al, 1995 <sup>69</sup>	663	120	6	14
	Kini et al, 1998 <sup>70</sup>	400	120	6	17
	<b><i>Notre étude</i></b>	<b>1062</b>	<b>60</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Négative > 3mm	Pittinger et al, 1994 <sup>41</sup>	183	54	3	25
Négative > 5mm	Horiguchi et al, 1999 <sup>71</sup>	161	47	1	11

Tableau 15: Taux de RL selon le type de marges: revue de la littérature

*Le type d'atteinte, focale ou diffuse, a un impact important sur le taux de RLH.*

Dans notre étude le taux de RLH à 5 ans pour une marge *atteinte de façon diffuse* est significativement supérieur au taux de RLH pour une marge atteinte de façon focale, respectivement 24% et 8%. Park<sup>37</sup> retrouve un taux de RLH à 8 ans de 27% en cas de marge atteinte de façon diffuse contre un taux de 14% en cas d'atteinte focale. La définition d'une atteinte diffuse ou focale étant similaire à la notre.

Dans notre étude le taux de RLH pour une marge *atteinte de façon focale* n'est pas significativement différent du taux de RLH pour une marge saine, respectivement 8% et 6%. Park<sup>28</sup> retrouve un taux de RLH de 7% pour une marge saine, 14% pour une marge atteinte focale, 27% pour une marge atteinte diffuse. Park définit une marge saine si les cellules tumorales sont distantes de plus de 1mm de la berge encrée. Dans notre étude nous avons défini une marge saine si les cellules tumorales sont distantes de plus de 3mm de la berge encrée. Cette définition différente peut expliquer la différence de résultats.

*Le nombre de marges atteintes est une information importante car elle a un impact sur le taux de RLH.*

Cowen<sup>72</sup> dans son étude sur la RLH portant sur 152 patientes ayant toutes des marges atteintes montre que les patientes avec plusieurs marges atteintes ont un taux de RLH significativement plus élevé. Dibiase<sup>36</sup> dans son étude sur la RLH portant sur 453 femmes ayant eu un traitement conservateur montre un taux de contrôle à 10 ans de 74% si 1 seule marge est atteinte, de 63% si plusieurs marges sont atteintes. Dans notre étude nous ne disposons pas du nombre de marges atteintes dans la population marges Non Saines Non Reprises. La notion de marges atteintes doit être complétée du nombre.

L'impact d'une *marge proche* sur le taux de RLH est plus discuté.

La définition d'une marge proche est variable dans la littérature. Le tableau 13 présente 7 études où le taux de RLH pour des marges négatives, proches et atteintes a été recensé.

	Etudes	Age médian	Nombre de patientes selon type de marge	Traitement	Suivi	Taux de RLH %	Marge saine	Marge proche	Marge positive
Marge saine définie comme >1m	Recht et al, 1996 <sup>39</sup>	45	37 atteinte 28 proche 69 saine	Radiothérapie sein entier +surdosage ; toutes ont eu de la chimiothérapie	45	3	11	22	
	Gage et al, 1996 <sup>41</sup>	53	131 atteinte 54 proche 107 saine	Radiothérapie sein entier +surdosage ; 30% chimiothérapie, hormonothérapie 5%	109	3	2	16	
	Park et al, 2000 <sup>28</sup>	53	188 atteinte 94 proche 204 saines	Radiothérapie sein entier +surdosage ; 35% chimiothérapie ajustée selon type de marge	123	7	7	19	
Marge saine définie comme >2m	Touboul et al, 1999 <sup>45</sup>	53	13 atteinte 21 proche 417 saine	Radiothérapie sein entier +surdosage ; 22% chimiothérapie, hormonothérapie 33%	84	6	6	8	
	Smitt et al, 1995 <sup>46</sup>	48	24 atteinte 17 proche 157 saine	Radiothérapie sein entier +surdosage ; 28% chimiothérapie, hormonothérapie 19%	120	2	24	22	
	Freedman et al, 1999 <sup>43</sup>	55	152 atteinte 142 proche 968 saine	Radiothérapie ajustée selon type de marge, Ttt adjuvant ajusté selon type de marge	76	7	14	12	
Marge saine définie comme >3m	<i>Notre étude</i>	53	117 atteinte 130 proche 608 saine	<i>Radiothérapie sein entier +surdosage ; chimiothérapie 52%, hormonothérapie 42%</i>	60	6	8	12	
	Pittinger et al, 1994 <sup>49</sup>	Inconnu	4 atteinte 35 proche 122 saine	Radiothérapie sein entier +surdosage ; chimiothérapie, hormonothérapie selon statut ganglionnaire et hormonal	54	3	3	25	

Tableau 16: Taux de RL pour une marge proche, revue de la littérature

Trois études parmi les 7 présentées retrouvent un taux de RLH pour des marges proches équivalent au taux de RLH pour des marges saines<sup>37,41,63</sup> Une étude retrouve un taux intermédiaire de RLH pour des marges proches<sup>61</sup>. Deux études retrouvent un taux de RLH pour des marges proches équivalent au taux de RLH pour des marges atteintes.<sup>47,65</sup>

Une étude<sup>67</sup> ne retrouve aucune différence entre les taux de RLH pour des marges saines, proches ou atteintes, mais cette étude comportait un nombre restreint de patientes avec des marges proches (21) et atteintes (13). Dans notre étude le taux de RLH pour des marges proches n'est pas significativement différent du taux de RLH pour des marges atteintes focale mais il l'est pour des marges atteintes diffuse.

Ces résultats contradictoires dans la littérature peuvent s'expliquer par des facteurs confondants influençant le taux de RLH après traitement conservateur. Mirza<sup>52</sup> et al ont examiné les facteurs influençant le taux de RLH chez 1153 patientes traitées par traitement chirurgical conservateur puis radiothérapie. Mirza et al montrent qu'un âge < 50 ans, des ganglions axillaires métastatiques, une absence de chimiothérapie et d'hormonothérapie sont des facteurs prédictifs indépendants de RLH. Beaucoup de ces facteurs varient selon les études recensées dans le tableau 16.

Singletary et al<sup>29</sup> dans leur revue de la littérature ne retrouvent pas de corrélation directe entre la distance millimétrique d'une marge et le taux de RLH. Singletary et al rapportent un taux de RLH entre 0 et 7% (médiane 3%) pour des marges négatives à 1mm, entre 3 et 10% (médiane 6%) pour des marges négatives à 2mm et entre 2 et 4% (médiane 2%) pour des marges négatives microscopiquement. Le taux de RLH d'une marge > 2mm n'est pas inférieur au taux de RLH d'une marge > 1mm.

L'impact d'une marge proche sur le taux de RLH reste incertain.

Zavagno et al<sup>73</sup> dans leur étude sur 382 patientes reprises pour marges non saines ne retrouvent pas de corrélation directe entre la distance millimétrique d'une marge et la fréquence de maladie résiduelle.

Lorsque les études sont regroupées selon la définition millimétrique d'une marge saine, la différence de taux de RLH entre marges atteintes et saines est significative.

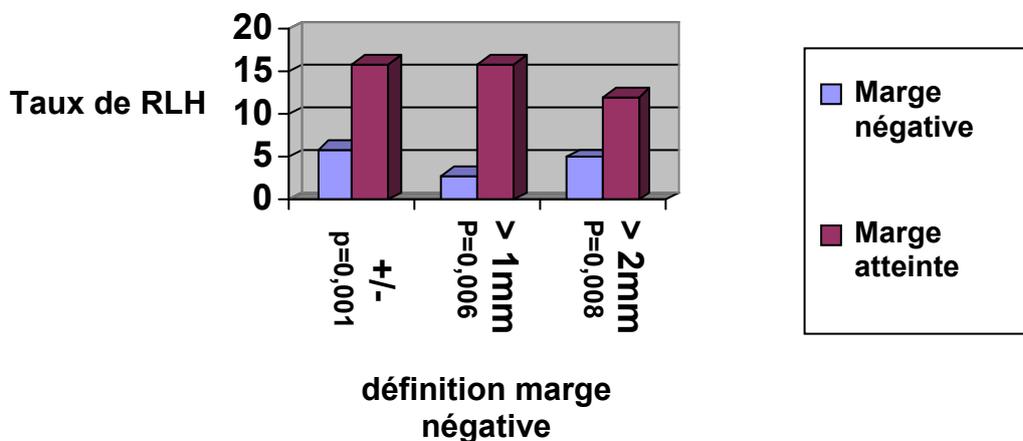


Figure 9 : Taux de RLH selon la définition millimétrique d'une marge négative : revue de la littérature de Singletary et al

Ces études sur le taux de RL ou le taux de maladie résiduelle en cas de marges proches ont des résultats disparates. Devant ce type de résultats on est amené à remettre en question la définition millimétrique d'une marge saine.

Dans notre étude les 3 populations ne sont pas identiques quant aux principaux facteurs pronostiques. La population des marges Non Saines Non Reprises avaient des facteurs péjoratifs de RLH : moins de récepteurs hormonaux positifs, une taille plus grande et plus de ganglions positifs. Ces facteurs sont possiblement confondants.

## LIMITES DE L EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

Malgré la standardisation de la prise en charge des pièces opératoires et en dépit des prélèvements exhaustifs des berges d'exérèse, il persiste une incertitude d'appréciation histologique inhérente à la technique anatomopathologique. Il est reconnu qu'il est impossible d'examiner le tissu dans son entier <sup>74</sup>. Chaque coupe histologique examinée a une épaisseur de 4-5 micron, ce qui représente une infime surface d'un bloc de paraffine d'épaisseur de 2-3mm <sup>75</sup>.

Il existe une rétraction des tissus qui peut artificiellement réduire les marges d'exérèses. Graham et al<sup>76</sup> ont étudié le volume et le poids de 100 pièces de tumorectomies évaluées indépendamment par le chirurgien puis par l'anatomopathologiste. Il retrouve une perte de 30% de volume et de 50% du poids des pièces entre l'évaluation au bloc opératoire et l'évaluation au laboratoire d'anatomopathologie. C'est ce qu'il a nommé le phénomène du « pancake ». La figure 9 tirée de l'article de Graham illustre ce phénomène.

Plus le tissu est gras plus ce phénomène est accentué. Un tissu gras favorise un autre artéfact en rapport avec l'encrage de la pièce. L'encre s'infiltre dans les défauts de la pièce et réduit artificiellement les marges d'exérèse.

Dans le cas de lésions infracliniques l'évaluation radiologique en postopératoire immédiat accentue le phénomène de compression. La figure 10 illustre ce phénomène : la glande normale se rétracte plus que la tumeur et entraîne une diminution des marges d'exérèse.



*Figure 10 : phénomène du pancake*

Les limites inhérentes à l'examen anatomopathologique associées au caractère multifocal des tumeurs mammaires posent la question de la légitimité d'imposer une marge saine millimétrique.

## **LA RADIOTHERAPIE : UN MOYEN DE DIMINUER L'IMPACT DES MARGES ATTEINTES SUR LE TAUX DE RLH ?**

Plusieurs études randomisées ont comparé chirurgie conservatrice seule versus chirurgie conservatrice associée à une radiothérapie<sup>13-17,77</sup> Ces études ont toutes démontré l'intérêt d'associer de la radiothérapie à un traitement chirurgical conservateur. Le taux de RLH avec chirurgie seule est évalué entre 14 et 39%. L'irradiation du sein entier permet d'obtenir des taux de RLH entre 4 et 14%. Certains auteurs ont posé la question de l'intérêt d'une irradiation mammaire en cas de marges saines pour des petites tumeurs. Schnitt et al<sup>78</sup> dans leur étude prospective simple bras avait inclut des patientes avec des carcinomes canauxiers invasifs de moins de 2cm et des marges > 1cm. Les patientes n'étaient pas irradiées et ne recevaient pas de traitement médical adjuvant. L'essai a été arrêté avant son terme, le taux de RLH constituant une règle d'arrêt. Le taux de RLH était de 16% avec un recul médian de 56 mois. L'irradiation du sein conserve son intérêt sur la RLH même en cas de marges saines.

L'étude randomisée de l'EORTC<sup>20</sup> a comparé une irradiation sein entier seule versus une irradiation sein entier associé à un complément de dose dans le lit tumoral. Le taux de RLH à 10 ans décroît de 10,2% à 6,2% avec un complément de dose. L'effet bénéfique d'un complément de dose sur la RLH est présent quelque soit l'âge des patientes, avec un effet bénéfique maximal chez les femmes de moins de 40 ans. Le complément de dose n'a pas d'effet sur la survie globale. Les études de dose d'irradiation confirment que le taux de RLH pour des marges saines est inférieur au taux de RLH pour des marges atteintes. Ces études montrent qu'une dose majorée d'irradiation sur des marges atteintes ne

permet pas de ramener le taux de RLH à un niveau acceptable<sup>79</sup>. Poortmans et al<sup>80</sup>, dans leur étude dérivée de celle de l'EORTC ont étudié l'impact du complément de dose sur la RLH. Il s'agissait d'une étude prospective randomisant 251 patientes avec une exérèse chirurgicale incomplète, 126 ayant reçu un complément de dose de 10Gy, 125 ayant reçu un complément de dose de 26Gy. Aucune différence statistique en terme de RLH n'a été mise en évidence, en revanche une fibrose mammaire majeure a été notée chez les patientes avec un complément de dose élevé. Le complément de dose ne permet pas de réduire l'impact d'une marge atteinte sur la RLH.

L'irradiation partielle du sein (IPS) est une nouvelle technique d'irradiation en cours d'évaluation. Il s'agit d'une irradiation focalisée au lit opératoire délivrée en quelques jours. On relève des taux de RL hétérogènes selon les études. Les études ayant inclus des patientes avec des marges non saines retrouvent des taux de RL de 24% à 37%.<sup>81,82</sup> Cette nouvelle technique nécessite des études randomisées larges afin d'évaluer son efficacité et de sélectionner les patientes pouvant en bénéficier.

Dans notre étude le protocole de radiothérapie était le même que les marges soient atteintes ou non, aucune patiente n'a bénéficié de l'IPS.

## **DIRECTIONS FUTURES**

Certaines patientes considérées comme ayant eu une excision complète développent après un traitement conservateur radiochirurgical une récurrence locale. D'autres patientes ne développent pas de récurrence locale même en l'absence de radiothérapie. La maladie résiduelle n'est probablement qu'une explication partielle de la cause et de la nature de la récurrence locale.

La glande mammaire normale environnant la zone tumorale est susceptible de comporter les mêmes mutations dans des gènes récessifs ayant conduit au

développement de cellules cancéreuses<sup>83</sup>. Ceci suggère l'existence d'une prédisposition locale à la transformation cancéreuse chez certains patients où l'apparition d'une nouvelle tumeur pourrait mimer une RLH.

Turner et al<sup>84</sup> ont identifié un phénotype radiorésistant : les cellules surexprimant le récepteur de l'Insulin-like growth factor.

Malmström et al<sup>85</sup> en 2008 ont mis en évidence un profil génétique qui développe plus de RLH après traitement conservateur malgré la radiothérapie. Ces profils génétiques pourraient devenir un outil indispensable dans le choix du type de chirurgie et du traitement adjuvant. Malmström et al proposent un organigramme décisionnel possible sur le traitement conservateur avec une analyse génomique préopératoire.

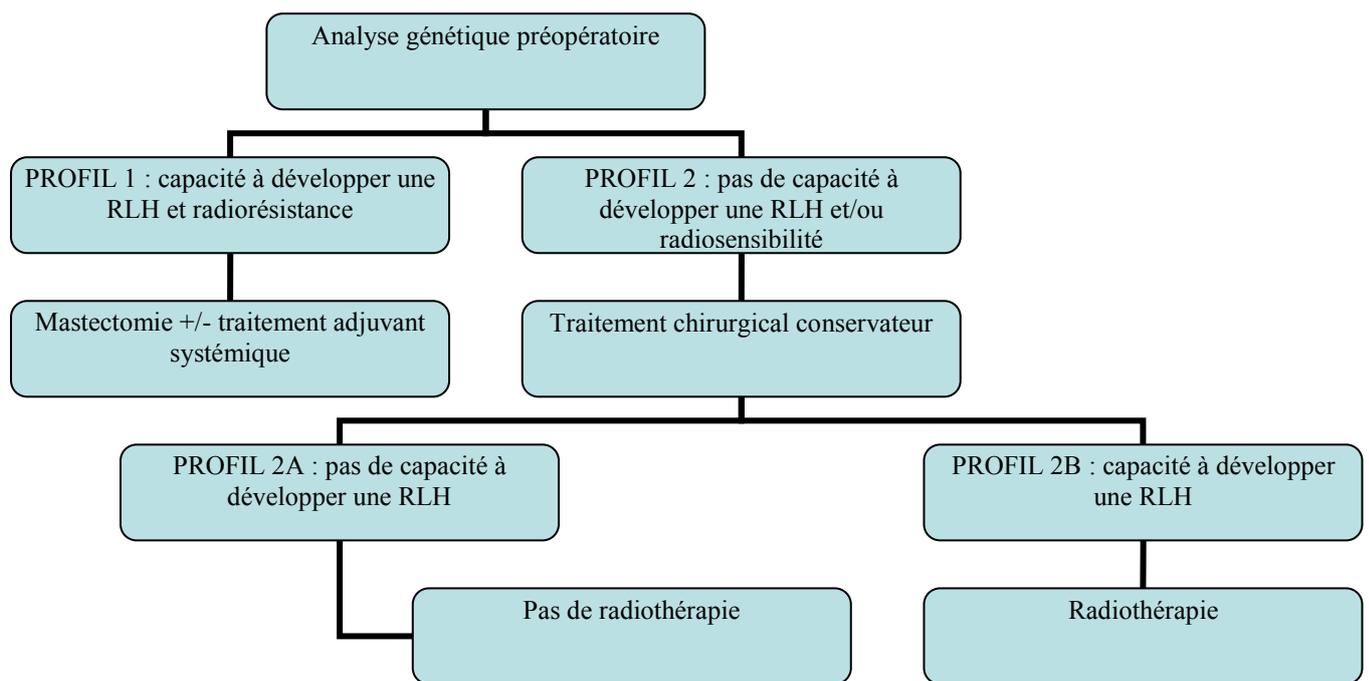


Figure 10 : organigramme décisionnel préthérapeutique incluant des profils génétiques

D'autres études sont nécessaires à la détermination de profils génétiques capables de prédire la RLH avant de les utiliser dans la pratique quotidienne.

## VI-CONCLUSION

Les patientes qui bénéficient le plus en terme de RLH d'une reprise des marges sont celles qui ont une marge atteinte de façon diffuse par du carcinome In Situ. La notion de marge atteinte doit donc être complétée du caractère diffus ou focal dans le compte-rendu anatomopathologique. Il n'y a pas d'argument permettant formellement de ne pas proposer de reprise en cas de marge non saine.

Les principaux facteurs de risque de maladie résiduelle en cas de marge non saine sont le jeune âge, une composante in situ extensive, plusieurs marges atteintes et une atteinte de la marge par du carcinome in situ.

Il est nécessaire que le chirurgien anticipe au mieux l'étendue de la maladie grâce à des techniques chirurgicales innovantes permettant une résection glandulaire large en préservant l'esthétique du sein.

L'approche millimétrique d'une marge saine est à abandonner du fait des limites inhérentes aux techniques anatomopathologiques et à la multifocalité des tumeurs mammaires. Proposer une reprise des marges systématique en cas de marges proches pour atteindre une marge  $\geq 3\text{mm}$  est une attitude à remettre en question. D'autres facteurs tels que le jeune âge, des ganglions métastatiques et la présence de récepteurs hormonaux sont des facteurs indépendants de RLH.

Le concept de maladie résiduelle, comme facteur prépondérant de la récurrence locale trouve ses limites devant la mise en évidence de profils génétiques et biologiques de récurrence locale.

D'autres études sont nécessaires pour la mise en évidence de profils génétiques favorisant la récurrence locale avant de les intégrer à la décision préthérapeutique.

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;**51**(1 Pt 1):3-30.
2. Hill C, Doyon F. [Frequency of cancer in France: 2004 update]. *Bull Cancer* 2004;**91**(1):9-14.
3. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer: a trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *World J Surg* 1977;**1**(3):324-6.
4. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977;**39**(6 Suppl):2827-39.
5. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**(14):1143-50.
6. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998;**34**(8):1156-62.
7. Swanson GP, Ryneerson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. *Am J Clin Oncol* 2002;**25**(5):438-41.
8. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907;**46**(1):1-19.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**(16):1227-32.
10. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the

- treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**(16):1233-41.
11. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992(11):15-8.
  12. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;**28**(3):289-94.
  13. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;**12**(7):997-1003.
  14. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;**17**(8):2326-33.
  15. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**(22):1659-64.
  16. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. *Lancet* 1996;**348**(9029):708-13.
  17. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003;**39**(12):1690-7.
  18. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;**366**(9503):2087-106.

19. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;**355**(9217):1757-70.
20. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;**25**(22):3259-65.
21. Hasan Y, Kim L, Martinez A, Vicini F, Yan D. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**(2):619-25.
22. Classe JM, Dupre PF, Francois T, Robard S, Theard JL, Dravet F. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg* 2002;**137**(2):169-72; discussion 173.
23. Athey N, Gilliam AD, Sinha P, Kurup VJ, Hennessey C, Leaper DJ. Day-case breast cancer axillary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;**87**(2):96-8.
24. Marchal F, Dravet F, Classe JM, et al. Post-operative care and patient satisfaction after ambulatory surgery for breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;**31**(5):495-9.
25. Crouet H. Peut-on faire encore aujourd'hui des traitements conservateurs dans les cancers du sein 28ème journées de la SFSPM:"Cancers du sein localisés-les nouvelles pratiques" 2005.
26. Asgeirsson KS, McCulley SJ, Pinder SE, Macmillan RD. Size of invasive breast cancer and risk of local recurrence after breast-conservation therapy. *Eur J Cancer* 2003;**39**(17):2462-9.
27. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006;**107**(2):242-50.
28. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive

- resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;**237**(1):26-34.
29. Cance WG, Carey LA, Calvo BF, et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002;**236**(3):295-302; discussion 302-3.
  30. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;**19**(6):1688-97.
  31. Arriagada R, Le MG, Contesso G, Guinebretiere JM, Rochard F, Spielmann M. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 2002;**13**(9):1404-13.
  32. Janz NK, Wren PA, Copeland LA, Lowery JC, Goldfarb SL, Wilkins EG. Patient-physician concordance: preferences, perceptions, and factors influencing the breast cancer surgical decision. *J Clin Oncol* 2004;**22**(15):3091-8.
  33. Keating NL, Guadagnoli E, Landrum MB, Borbas C, Weeks JC. Treatment decision making in early-stage breast cancer: should surgeons match patients' desired level of involvement? *J Clin Oncol* 2002;**20**(6):1473-9.
  34. Whelan T, Levine M, Willan A, et al. Effect of a decision aid on knowledge and treatment decision making for breast cancer surgery: a randomized trial. *JAMA* 2004;**292**(4):435-41.
  35. Nattinger AB. Variation in the choice of breast-conserving surgery or mastectomy: patient or physician decision making? *J Clin Oncol* 2005;**23**(24):5429-31.
  36. Liang W, Burnett CB, Rowland JH, et al. Communication between physicians and older women with localized breast cancer: implications for treatment and patient satisfaction. *J Clin Oncol* 2002;**20**(4):1008-16.
  37. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for

- invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;**18**(8):1668-75.
38. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;**56**(5):979-90.
  39. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mitra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996;**74**(5):820-4.
  40. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**(4):885-91.
  41. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma. *Surgery* 1994;**116**(4):605-8; discussion 608-9.
  42. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993;**218**(6):729-34.
  43. Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;**22**(1):23-6.
  44. Wazer DE, Morr J, Erban JK, Schmid CH, Ruthazer R, Schmidt-Ullrich RK. The effects of postradiation treatment with tamoxifen on local control and cosmetic outcome in the conservatively treated breast. *Cancer* 1997;**80**(4):732-40.
  45. Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol* 2004;**11**(10):915-20.

46. Darvishian F, Hajdu SI, DeRisi DC. Significance of linear extent of breast carcinoma at surgical margin. *Ann Surg Oncol* 2003;**10**(1):48-51.
47. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**57**(4):979-85.
48. Wu Y, Saldana L, Chillar R, Vadgama JV. Plasma vascular endothelial growth factor is useful in assessing progression of breast cancer post surgery and during adjuvant treatment. *Int J Oncol* 2002;**20**(3):509-16.
49. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;**12**(5):888-94.
50. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;**341**(8852):1039-43.
51. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;**184**(5):383-93.
52. Pierce LJ, Strawderman MH, Douglas KR, Lichter AS. Conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast cancer using a lung density correction: the University of Michigan experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(4):921-8.
53. Heimann R, Powers C, Halpem HJ, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996;**78**(8):1722-30.
54. Burke MF, Allison R, Tripcony L. Conservative therapy of breast cancer in Queensland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(2):295-303.
55. Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994;**30**(3):206-12.

56. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;**31A**(10):1574-9.
57. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;**28A**(4-5):801-5.
58. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998;**82**(11):2212-20.
59. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995;**75**(9):2328-36.
60. Assersohn L, Powles TJ, Ashley S, et al. Local relapse in primary breast cancer patients with unexcised positive surgical margins after lumpectomy, radiotherapy and chemoendocrine therapy. *Ann Oncol* 1999;**10**(12):1451-5.
61. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;**334**(21):1356-61.
62. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;**74**(6):1746-51.
63. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;**78**(9):1921-8.
64. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after

- treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**(5):1029-35.
65. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**(5):1005-15.
  66. Wazer DE, Jabro G, Ruthazer R, Schmid C, Safaii H, Schmidt-Ullrich RK. Extent of margin positivity as a predictor for local recurrence after breast conserving irradiation. *Radiat Oncol Investig* 1999;**7**(2):111-7.
  67. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**(1):25-38.
  68. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995;**76**(2):259-67.
  69. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients with breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy (Institut Gustave Roussy 1970-1982). IGR Breast Cancer Group. *Cancer* 1995;**76**(11):2260-5.
  70. Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998;**82**(1):127-33.
  71. Horiguchi J, Iino Y, Takei H, et al. Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Rep* 1999;**6**(1):135-8.
  72. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(2):305-12.

73. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer* 2008;**112**(9):1923-31.
74. Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 1986;**17**(4):330-2.
75. Sigal-Zafrani B, Fourquet A, Vincent-Salomon A, et al. [Histological margin and residual disease assessment for breast carcinoma]. *Cancer Radiother* 2003;**7 Suppl 1**:120s-123s.
76. Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002;**184**(2):89-93.
77. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;**347**(8):567-75.
78. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996;**77**(6):1094-100.
79. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, Price LL, Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;**97**(1):30-9.
80. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, et al. Impact of the boost dose of 10Gy versus 26Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2008.
81. Poti Z, Nemeskeri C, Fekeshazy A, et al. Partial breast irradiation with interstitial 60Co brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**58**(4):1022-33.

82. Fentiman IS, Deshmane V, Tong D, Winter J, Mayles H, Chaudary MA. Caesium(137) implant as sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2004;**71**(3):281-5.
83. Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, Thor AD, Smith HS. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science* 1996;**274**(5295):2057-9.
84. Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, et al. Insulin-like growth factor-I receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation. *Cancer Res* 1997;**57**(15):3079-83.
85. Nimeus-Malmstrom E, Krogh M, Malmstrom P, et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2008;**10**(2):R34.

## INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Caractéristique des 3 populations</i>	<i>p21</i>
<i>Tableau 2 : Répartition des 3 populations selon le type de marges</i>	<i>p22</i>
<i>Tableau 3 : Fréquence de la maladie résiduelle dans la population marges Non SainesReprises</i>	<i>p23</i>
<i>Tableau 4 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges</i>	<i>p23</i>
<i>Tableau 5 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type histologique de la marge atteinte</i>	<i>p24</i>
<i>Tableau 6 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marge atteinte/proche</i>	<i>p24</i>
<i>Tableau 7 : Fréquence de la maladie résiduelle selon une atteinte de marge diffuse ou focale</i>	<i>p25</i>
<i>Tableau 8 : Fréquence de la maladie résiduelle selon la taille tumorale</i>	<i>p25</i>
<i>Tableau 9 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le grade histologique</i>	<i>p25</i>
<i>Tableau 10 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le nombre de marges atteintes</i>	<i>p26</i>
<i>Tableau 11 : Fréquence de la maladie résiduelle selon la proportion de composante in situ</i>	<i>p26</i>
<i>Tableau 12 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges : revue de la littérature</i>	<i>p33</i>
<i>Tableau 13 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges et la composante in situ selon Smitt</i>	<i>p34</i>
<i>Tableau 14 : Fréquence de la maladie résiduelle selon le type de marges et l'âge selon Wazer</i>	<i>p34</i>
<i>Tableau 15 : Taux de RLH selon le type de marges : revue de la littérature</i>	<i>p37</i>
<i>Tableau 16 : Taux de RLH pour une marge proche: revue de la littérature</i>	<i>p39</i>

## INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1 : Technique d'oncoplastie</i>	<i>p11</i>
<i>Figure 2 : Répartition des patientes selon les marges d'exérèse</i>	<i>p20</i>
<i>Figure 3 : Survie sans récurrence des 3 populations</i>	<i>p28</i>
<i>Figure 4 : Excision incomplète/marge atteinte</i>	<i>p29</i>
<i>Figure 5 : Excision complète d'une tumeur multifocale/marge atteinte</i>	<i>p30</i>
<i>Figure 6 : Excision complète/marge proche ou négative</i>	<i>p30</i>
<i>Figure 7 : Excision complète d'une tumeur multifocale/marge proche ou négative</i>	<i>p31</i>
<i>Figure 8 : foci résiduels d'une tumeur multifocale/marge proche ou négative</i>	<i>p31</i>
<i>Figure 9 : Taux de RLH selon la définition millimétrique d'une marge : revue de la littérature de Singletary et al</i>	<i>p41</i>
<i>Figure 10 : phénomène du pancake</i>	<i>p42</i>
<i>Figure 11 : organigramme décisionnel préthérapeutique incluant des profils génétiques</i>	<i>p45</i>

JAFFRÉ ISABELLE

Titre de Thèse : Carcinome canalaire infiltrant du sein avec résection incomplète : impact de la reprise des marges d'exérèse sur le risque de récurrence locale, à propos d'une série rétrospective de 1062 patientes.

## RESUME

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique de 1992 à 2002 comparant trois populations de patientes : 206 patientes avec un carcinome canalaire infiltrant (CCI), traitement conservateur (TC), une ou plusieurs reprises chirurgicales pour marges non saines ; 248 avec un CCI, TC, marges non saines pas de reprise ; 608 avec un CCI, TC, marges saines pas de reprise. Les principaux facteurs de risque de maladie résiduelle sont une composante in situ extensive sur la tumeur initiale ( $p=0,008$ ), plusieurs marges atteintes ( $p=0,02$ ) et une atteinte de la marge par du carcinome in situ ( $p=0,006$ ). Les patientes qui bénéficient le plus d'une reprise en terme de récurrence locale homolatérale (RLH) sont les patientes qui ont des marges atteintes diffuses ( $p < 10^{-4}$ ). En cas de marges proches, la réalisation ou non d'une reprise n'a pas d'impact sur la RLH ( $p=0,065$ ). L'approche millimétrique d'une marge saine est à abandonner du fait des limites inhérentes à l'examen anatomopathologique et à la multifocalité des tumeurs mammaires.

## MOTS-CLES

Carcinome canalaire infiltrant du sein, traitement conservateur, marges d'exérèse, maladie résiduelle, récurrence locale.