

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 127

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie-Obstétrique

par

Johanne NORCA

née le 3 Août 1981 à Schoelcher (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2012

**Le carcinome lobulaire infiltrant est-il moins chimio sensible que le
carcinome canalaire infiltrant en situation néo adjuvante ?**

Président : Monsieur le Professeur P. LOPES
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur JM. CLASSE
Monsieur le Professeur G. BODY
Monsieur le Docteur E. VAUCEL

Table des matières

A. INTRODUCTION	4
B. GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE	6
1. CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT	6
▪ <i>Epidémiologie</i>	6
▪ <i>Présentation clinique</i>	7
▪ <i>Imagerie</i>	8
▪ <i>Anatomopathologie</i>	9
▪ <i>Traitement chirurgical conservateur</i>	12
▪ <i>Récidive locale</i>	13
▪ <i>Survie</i>	13
2. CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE	14
▪ <i>Historique</i>	14
▪ <i>Indications de la CTNA</i>	15
▪ <i>Evaluation radio-clinique de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante</i>	17
▪ <i>Repérage radiologique de la lésion tumorale</i>	20
▪ <i>Classification anatomopathologique de la réponse histologique</i>	20
C. PATIENTES ET METHODES	24
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	24
▪ <i>Critères d'inclusion</i>	24
▪ <i>Critères d'exclusion</i>	24
▪ <i>Modalités du diagnostic</i>	25
▪ <i>Modalités thérapeutiques</i>	26
▪ <i>Surveillance</i>	29
▪ <i>Paramètres étudiés</i>	29
2. STATISTIQUES	30
D. RESULTATS	31
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	31
2. ETUDE DE LA CHIMIOSENSIBILITE	38
▪ <i>Caractéristiques de la réponse histologique après chimiothérapie néo adjuvante</i>	38
▪ <i>Etude des facteurs prédictifs de réponse pathologique complète pour les carcinomes lobulaires infiltrants</i>	40
3. ETUDE DES SURVIES	45
▪ <i>Survie globale</i>	45
▪ <i>Survie sans récurrence locale</i>	47
▪ <i>Survie sans récurrence métastatique</i>	49
▪ <i>Survie globale en cas d'envahissement ganglionnaire</i>	51

E. DISCUSSION	53
1. PRINCIPAUX RESULTATS	53
2. IRM MAMMAIRE ET CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT	53
3. QUALITE DE L'EXERESE CHIRURGICALE.....	54
▪ <i>Qualité des marges d'exérèse chirurgicale.....</i>	<i>54</i>
▪ <i>Chirurgie conservatrice versus radicale.....</i>	<i>57</i>
4. REPONSE PATHOLOGIQUE COMPLETE APRES CHIMIOTHERAPIE NEO ADJUVANTE ET CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT.	59
5. SURVIES ET RECIDIVES	62
▪ <i>Survies</i>	<i>62</i>
▪ <i>Survie globale et réponse pathologique complète</i>	<i>67</i>
6. PROFIL BIOLOGIQUE MOLECULAIRE PLUS QUE LE TYPE HISTOLOGIQUE	67
7. INTERET DE L'HORMONOTHERAPIE EN CAS DE CLI EN SITUATION NEO ADJUVANTE ?	75
F. CONCLUSION	77
G. REFERENCES	78

A. Introduction

Le cancer du sein touche 53000 nouvelles patientes par an en France. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est le second type le plus fréquent après le carcinome canalaire et représente entre 5 et 15% de tous les carcinomes infiltrants du sein ^{1,2}.

Sur le plan clinique, le CLI se présente sous la forme d'une tumeur mal définie, mal limitée. Le CLI pose la question du traitement conservateur du fait de la difficulté d'évaluation pré thérapeutique de la taille tumorale précise et de la grande fréquence des formes multiples ³. Pour optimiser l'évaluation de la taille tumorale, l'IRM est le meilleur examen ⁴. L'IRM permet de détecter et d'évaluer la multifocalité du CLI. A taille tumorale égale, le traitement conservateur avec marges saines apporte un contrôle local équivalent entre CCI et CLI ³.

On observe une augmentation de l'incidence du CLI chez la femme de plus de 50 ans depuis ces 20 dernières années. Cette augmentation est 2 à 3 fois plus importante que l'augmentation du CCI sur cette même période ⁵. L'impact du traitement hormonal substitutif (THS) est une des principales hypothèses.

Le CLI représente une entité différente par rapport au CCI en termes de critères cliniques, biologiques et moléculaires ^{3,6-10}. Malgré ces différences, les chirurgiens utilisent les mêmes facteurs pronostics pour poser les indications thérapeutiques : taille tumorale, envahissement ganglionnaire, grade SBR modifié, récepteurs hormonaux ¹¹. Cette analogie amène à proposer une chimiothérapie néo adjuvante (CTNA) à une patiente présentant un

volumineux CLI unifocal dans l'objectif de tenter d'obtenir un traitement chirurgical conservateur.

Des travaux récents remettent en question la chimiosensibilité du CLI qui semble significativement moins efficace qu'en cas de CCI ¹² .

Notre objectif était d'évaluer la chimio sensibilité du CLI en situation néo adjuvante à partir d'une population mono-centrique rétrospective de 438 patientes.

B. Généralités et revue de la littérature

1. Carcinome lobulaire infiltrant

- **Epidémiologie**

Le carcinome lobulaire infiltrant du sein représente entre 5 et 15% de tous les carcinomes infiltrants du sein. Le CLI est le second type de carcinome infiltrant le plus fréquent^{1,2}.

L'incidence du CLI a augmenté régulièrement dans toutes les tranches d'âge de 1.52 fois [95% CI, 1.42-1.63] sur des registres de 1987 à 1999 tandis que l'incidence du CCI est restée stable pendant la même période (1.03) [95%CI, 0.99- 1.0]. Selon Li et al. , le taux de carcinomes infiltrants avec une composante lobulaire est passé de 9% en 1987 à 16% en 1999¹³. L'augmentation d'incidence du CLI est tout de même plus prononcée pour les femmes ménopausées de plus de 50 ans variant de 1.45 à 1.76 fois. ⁵.

Durant la même période, le recours au traitement hormonal substitutif (THS) a augmenté pour les femmes au-delà de 50 ans. Il existerait une association entre la durée d'utilisation du THS avec combinaison d'œstrogène et de progestérone et l'augmentation de l'incidence du CLI ^{7,8}. Œstrogène et progestérone stimulent la prolifération cellulaire et favoriseraient l'apparition de lésions génétiques carcinologiques. La progestérone serait responsable d'une augmentation de la densité mammaire.

Une étude rétrospective récente couvrant 92% de la population américaine montre une diminution du nombre de CLI depuis le début des années 2000 de 20% ⁸. Cette variation de l'incidence du CLI coïncide avec la diminution de l'usage du THS combiné sur cette même période. On constate une diminution du nombre de femmes sous THS de l'ordre de 15 à 10

millions de 1999 à 2000 ¹⁴. Cette tendance serait liée à la parution des premiers résultats de l'étude WHI ^{15,16}. La WHI a été la première étude randomisée multicentrique sur les effets secondaires du THS incluant 16600 patientes âgées de 50 à 79 ans de 1993 à 1998 aux Etats-Unis. Cette étude a été arrêtée précocement devant l'augmentation du risque de cancer du sein observée pour les patientes bénéficiant d'un THS associant œstrogènes équilibrés et progestérone de synthèse pour une utilisation de plus de 5 ans HR= 2.13 [95% CI, 1.15-3.94].

Newcomer et al. trouvent une augmentation du risque de CLI en cas d'utilisation courante de contraceptifs oraux (OR=2.6) [95% CI, 1-7.1] dans une étude rétrospective incluant 493 CLI et 5510 CCI ¹⁷. Le CLI serait associé aux hormones féminines exogènes. Li et al. suggèrent que les facteurs influençant les hormones (œstrogène et progestérone) endogènes et une activité ovarienne prolongée seraient associés à une augmentation du risque de CCI ¹⁸.

■ Présentation clinique

Une large série multicentrique incluant 4100 CLI et 45100 CCI montre un âge plus avancé au moment du diagnostic pour le CLI (64 ans en moyenne) qu'en cas de CCI (60 ans) ¹¹. Sastre et al. dans une étude prospective incluant 20000 patientes sur 10 ans confirment cette tendance ³. D'autres auteurs réalisant des études rétrospectives trouvent des populations comparables en terme d'âge au moment du diagnostic ^{12,13}. Une telle hypothèse pourrait s'expliquer par une difficulté plus importante de détection tumorale à la palpation en cas de CLI. L'absence de réaction desmoplastique en cas de CLI ne permet la formation de nodules bien individualisés et pourrait expliquer le retard au diagnostic clinique par rapport

au CCI.

- Imagerie

Si le CLI est difficilement palpable cliniquement, le CLI est également difficilement décelable en imagerie.

Le Gal et al. rapportent une absence de traduction mammographique en cas de CLI dans 10% des cas dans une étude portant sur la traduction mammographique de 455 CLI¹⁹. Ce taux est évalué à 16% dans la série de Hilleren et al.²⁰, à 19% dans la série de Krecke et al.²¹. Le CLI se traduit moins souvent en mammographie par une opacité ronde que les autres carcinomes infiltrants du sein. Le Gal et al. rapportent alors 1% d'opacités rondes en cas de CLI contre 11% en cas de carcinomes infiltrants autres. La traduction mammographique du CLI est davantage représentée par une opacité spiculée dans 28% et une distorsion architecturale dans 18% contre 23% et 6% respectivement pour les autres carcinomes infiltrants¹⁹. Des résultats comparables sont rapportés par Krecke et al.²¹. Le CLI est également moins souvent associé à des micro calcifications⁶. La mammographie sous-estime la taille tumorale de 53% au maximum^{3,15-17}.

En ce qui concerne l'évaluation échographique du CLI, la sensibilité de cet examen pour le CLI est évaluée à 83%. Il existe également une sous-estimation de la taille tumorale à l'échographie jusqu'à près de 2cm pour le CLI contre 1cm pour le CCI. L'échographie aurait tendance à sous-estimer la taille tumorale des lésions les plus grosses et de bas grade⁴.

L'IRM mammaire est le meilleur examen radiologique permettant d'étudier le CLI. En effet, la sensibilité de cet examen pour le CLI est de 93.3% en moyenne. L'IRM mammaire est également l'examen radiologique permettant d'apprécier au mieux la taille tumorale en

cas de CLI. D'après la méta-analyse de Mann, l'IRM mammaire bénéficie d'un coefficient de corrélation entre la taille IRM et la taille tumorale de 0.81 à 0.97 pour le CLI. L'IRM mammaire permet de faire le diagnostic de multicentricité et de bilatéralité en cas de CLI dans 32% et 7% respectivement, lorsque la mammographie et l'échographie mammaire sont normales. Dans près de 30% des cas, l'IRM pré opératoire entraîne une modification de la prise en charge chirurgicale avec une réduction du taux de ré-excision de 9 à 27% après traitement conservateur sans augmenter le taux de mastectomies ²².

L'aspect IRM du CLI est variable, le plus souvent il prend l'aspect d'un syndrome de masse de 31 à 95%, à type de masse spiculée de forme irrégulière, entourée par de multiples foci. Il peut ne pas y avoir de syndrome de masse dans 69%. Des foci seuls peuvent être présents pour un tiers des patientes et s'avérer pathologiques après biopsie dans 88% ²².

Toute lésion mammaire découverte à l'IRM doit bénéficier d'une confirmation histologique opératoire par biopsie sous échographie de second look ou sous IRM. Les études jusqu'alors réalisées concernant l'IRM mammaire sont de faible effectif et ne permettent pas de montrer une amélioration de la survie malgré une modification de la prise en charge thérapeutique ⁴.

■ Anatomopathologie

Décrit pour la première fois par Foote et al au début des années 40 ²³, le CLI est décrit de façon plus précise par la classification de l'OMS 2002-2003 des tumeurs du sein. Cette classification tient compte des données morphologiques et immuno histochimiques et a le mérite d'être exhaustive. Cette classification permet de décrire 21 entités différentes de carcinomes infiltrants du sein.

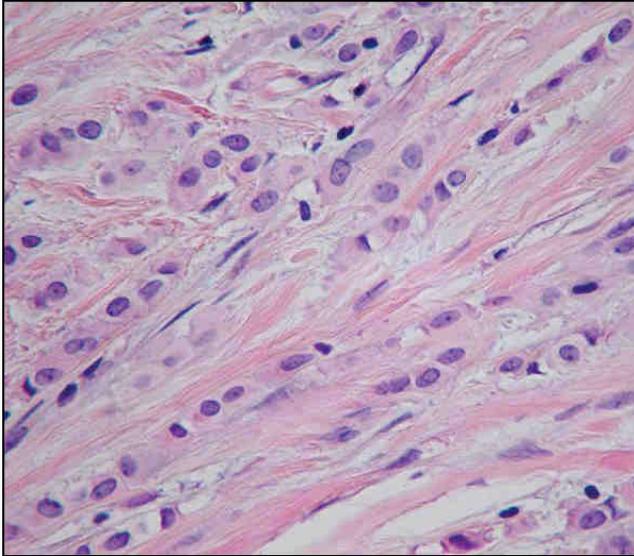
L'aspect macroscopique du CLI est celui d'une tumeur indurée mal définie et mal limitée sans véritable masse.

D'un point de vue microscopique, le CLI se caractérise par l'association de deux critères, cytologique et architectural. Les cellules sont de petite taille à noyau rond, à chromatine fine, à cytoplasme abondant contenant fréquemment des inclusions de mucus en cible, peu atypiques. Ces cellules non cohésives sont isolées et en file indienne. L'aspect non cohésif des cellules du CLI est lié à l'absence d'expression de la protéine trans membranaire E-cadhérine qui survient dans plus de 85% des CLI ^{9,24}. L'E-cadhérine est un composant cellulaire jouant un rôle clé dans le développement, la morphologie, la polarité, la migration et l'intégrité des tissus. Il s'agit d'une glycoprotéine présente sur la cellule adjacente, assurant la cohésion entre les cellules épithéliales mammaires. Son absence est supposée faciliter le détachement des cellules tumorales de la tumeur principale. L'absence d'E-cadhérine serait imputable soit à une perte de polymorphisme du bras long du chromosome 16 soit à une mutation du gène codant pour le domaine extra membranaire de la protéine.

L'aspect ainsi décrit doit représenter 70 à 90% de la masse tumorale globale. Les cellules du CLI respectent les structures préexistantes, entourent les galactophores ou infiltrent les mailles du tissu adipeux sans stroma-réaction fibreuse ^{21,25}.

Le CLI présente une forme typique et des formes variantes du CLI ²⁶. On décrit 5 formes variantes : alvéolaire, solide, tubulo-lobulaire, à cellules vacuolaires et pléomorphe. Les variants pléomorphe et à cellules vacuolaires ont des pronostics péjoratifs.

Figure 1: Aspect microscopique du carcinome lobulaire infiltrant (grossissement à 400)



*Aspect caractéristique des
cellules en file indienne en cas de
CLI*

Katz A et al. *Lancet Oncol.* 2007

Le CLI présente une taille tumorale plus importante de façon significative par rapport au CCI. Arpino et al. dans une large série multicentrique trouvent significativement plus de tumeurs de plus de 2 centimètres pour les CLI 53.8% (2240/4140) versus 48.6% (22133/45170) pour les CCI ($p < 0.0001$).

En ce qui concerne le grade histopronostique, le CLI est plus souvent de plus bas grade histopronostique que le CCI, il correspond souvent à un grade SBR modifié II^{3,6,26,27}.

Le CLI surexprime moins le récepteur C-erb2 que le CCI⁶.

Dans cette même étude comparant 4100 CLI et 45100 CCI, il existe une positivité des récepteurs hormonaux significativement plus importante en cas de CLI qu'en cas de CCI

(93% versus 81% de positivité pour les estrogènes ($p < 0.0001$) et 67% versus 60% de positivité pour la progestérone ($p < 0.0001$)). Cette tendance est confirmée dans la série de Paumier et al. avec 93% de positivité aux estrogènes pour le CLI contre 75% pour le CCI ($p = 0.0001$) et 71% de positivité à la progestérone en cas de CLI contre 60% en cas de CCI ($p = 0.025$)²⁸.

- Traitement chirurgical conservateur

CLI et CCI répondent aux mêmes indications, principes et objectifs en termes de traitement chirurgical conservateur.

Indications

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein est essentiellement proposé devant une tumeur uni focale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse.

Principes et objectifs

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein repose sur le principe d'une exérèse chirurgicale première complète suivie d'une radiothérapie locorégionale. Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein implique l'exérèse complète de la tumeur en monobloc avec des berges saines, la mise en place de clips chirurgicaux dans le lit opératoire permettant la réalisation précise d'une radiothérapie de surimpression (complément d'irradiation de 10 à 16 grays dans le lit opératoire). Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein doit répondre également à un souci d'esthétique, laissant un sein d'aspect normal²⁹.

Risques

Le risque principal associé au traitement chirurgical conservateur du cancer du sein est le risque de maladie résiduelle et de récurrence locale homolatérale quelque soit le type histologique. Le statut des marges a été identifié comme un des facteurs prédictifs les plus importants de maladie résiduelle. La probabilité de trouver de la maladie résiduelle est proportionnelle au nombre de marges atteintes ³⁰.

▪ Récurrence locale

Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne le taux de récurrence locale entre CCI et CLI après traitement chirurgical conservateur ou radical du cancer du sein. Sastre-Garau et al. dans une série prospective de 11000 patientes comparant CCI et CLI, mettent en évidence un taux de récurrence locale après traitement chirurgical conservateur pour un CLI de 9% et pour un CCI de 14% à 5 ans ³. L'obtention de marges d'exérèse saines est un facteur indispensable à la validité du traitement chirurgical conservateur en cas de CCI ou de CLI ³.

▪ Survie

La plupart des études trouve des survies globale et sans récurrence similaires entre le CLI et le CCI. Arpino et al. dans une série multicentrique incluant plus de 50000 patientes ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative à 5 ans en terme de survie sans récurrence pour le CLI contre le CCI respectivement à 85,7% [95 CI: 84-87.1%] contre 83.5% [95 CI: 83.1- 84%] (p=0.13) ⁶. Des résultats similaires sont mis en évidence pour la survie globale dans cette même étude. On notait une absence de différence significative en terme

de survie globale à 5 ans pour le CLI à 85.6% [CI 95: 84.2-87%] contre 84.1% [95 CI: 83.7-84.6%] pour le CCI (p=0.64) ⁶.

Une seule étude a utilisé la notion de survie spécifique. Il s'agissait d'une étude multicentrique incluant la plus grosse base de données américaine (SEER) soit plus de 200000 patientes. La survie spécifique à 5 ans s'élevait à 90% contre 88% pour le CLI (p<0.001) ³¹.

2. Chimiothérapie néo-adjuvante

- Historique

La CTNA a été utilisée initialement dans des formes localement évoluées ou inflammatoires, non opérables pour lesquelles les essais thérapeutiques ont montré une amélioration de la survie par rapport à une radiothérapie exclusive ^{32,33}. Par la suite, la même équipe a démontré dans un essai de phase III que les patientes inopérables d'emblée avaient une survie identique avec une CTNA suivie soit d'une chirurgie, soit d'une radiothérapie ³³. Les tumeurs inopérables devenaient opérables grâce à la CTNA. Cette stratégie thérapeutique est devenue un standard pour les formes inopérables d'emblée ou opérables mais nécessitant une mastectomie afin de maximiser les chances de chirurgie conservatrice. La CTNA permet aussi le contrôle de la maladie micro métastatique de façon très précoce. Certains travaux ont montré que l'acte chirurgical pouvait libérer de puissants facteurs pro angiogéniques augmentant le potentiel métastatique de la maladie ³⁴. L'administration d'une chimiothérapie avant toute chirurgie permettrait théoriquement de

contrôler précocement la maladie micro métastatique et d'augmenter la survie des patientes. Cependant les essais qui ont comparé une chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante n'ont pas montré d'impact sur la survie globale. Wolmark et al. ont inclus 1500 patientes dans une étude contrôlée randomisée comparant l'efficacité de la CTNA à celle de la CTA en termes de survies globale et sans récurrence. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survies globale et sans récurrence à 9 ans que la chimiothérapie soit néo adjuvante ou adjuvante : on notait respectivement une survie globale élevée à 9 ans à 70% versus 69% ($p=0.80$) et une survie sans récurrence à 53% versus 55% ($p=0.50$) en cas de CTNA et en cas de CTA ³⁵.

Enfin, l'administration de la chimiothérapie en néo adjuvant permet de juger rapidement de la chimiosensibilité de la tumeur, il s'agit là d'un véritable modèle « in vivo » permettant une modification rapide de la chimiothérapie en cas de mauvaise réponse clinique, radiologique ou biologique.

- Indications de la CTNA

Cancer du sein inflammatoire

Le cancer du sein inflammatoire est défini par la présence de cellules cancéreuses dans le derme. Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare qui représente la forme la plus agressive des cancers du sein localement avancés. Ses caractéristiques sont une rapide progression, un haut pouvoir angiogénique et angio-invasif, pouvant expliquer son fort potentiel métastatique et le taux élevé de récurrences locorégionales. Le traitement chirurgical d'emblée est classiquement contre indiqué, et depuis les années 80 la CTNA à base d'anthracyclines est le premier temps de leur prise en charge. Dans ce contexte, la CTNA permet d'obtenir des taux de réponse objective variant de 52 à 100% et une amélioration de

la survie à 5 ans par rapport à un traitement locorégional exclusif ³⁶. Peu d'études ont évalué le rôle des taxanes mais une analyse rétrospective de 240 patientes traitées entre 1973 et 2000 au MD Anderson pour un cancer du sein inflammatoire semblait montrer un avantage en terme de survie globale avec l'addition de taxanes particulièrement pour les tumeurs inflammatoires RH négatives ³⁰.

Cancer du sein localement avancé

Il s'agit de tumeurs classées T3 ou T4 non inflammatoires. Les essais randomisés sont peu nombreux et regroupent des populations hétérogènes associant tumeurs inflammatoires et localement avancées. Les schémas de CTNA utilisés sont essentiellement à base d'anthracyclines et plus récemment de taxanes et permettent une augmentation de la survie à 10 ans de l'ordre de 25% ³⁷.

Cancer du sein opérable d'emblée

Dix études de phase III randomisées ont été publiées et ont précisé l'impact d'une CTNA pour les cancers du sein opérables d'emblée en termes de survies globale, sans récurrence et de taux de conservation mammaire. Fisher et al. ont réalisé l'étude la plus importante qui a permis de randomiser 1523 patientes avec un cancer du sein opérable d'emblée en 2 groupes. Ils ont comparé un groupe de patientes traitées par CTNA et chirurgie à un autre groupe de patientes traitées par chirurgie première et chimiothérapie adjuvante (CTA). La chimiothérapie quelle soit néo adjuvante ou adjuvante était de type AC (Adriamycine 60mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m²) ³⁸. Le taux de réponse objective était de 80% dont 36% de réponse complète dans le groupe CTNA. La réalisation d'une chimiothérapie néo adjuvante permettait un « *down staging* » ganglionnaire de 37% par rapport au groupe CTA et une augmentation significative du taux de chirurgie conservatrice de 67% versus 60% (p=0.002) en faveur du groupe CTNA. Les résultats de cette étude et son actualisation à 9

ans n'ont pas en évidence de différence significative en termes de SSR et SG entre les deux bras ³⁵.

- Evaluation radio-clinique de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante

L'examen clinique seul ne suffit pas à l'évaluation de la réponse tumorale à la CTNA. L'examen clinique doit être complété par une imagerie adaptée. Dans le but d'une évaluation reproductible, la comparaison des images radiologiques se fait selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) qui mesurent le plus grand diamètre de la lésion avant et après traitement ³⁹. Seules les lésions dites mesurables à savoir ayant au moins 20mm de grand axe sont prises en compte, avec un maximum de 2 cibles par organe.

Le tableau 1 résume les différentes réponses radiologiques selon les critères RECIST1.1

Tableau 1: Critères RECIST 1.1 de la réponse radiologique

Réponse complète	Disparition de toutes les lésions (y compris non cibles) et retour à un petit axe < 10 mm pour les adénopathies
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% des lésions cibles en prenant comme référence l'examen initial
Maladie stable	Ni réponse, ni progression
Maladie progressive	Augmentation de 20% ou plus des lésions cibles en prenant comme référence l'examen ayant la plus petite somme depuis le début du traitement ou apparition de nouvelle(s) lésion(s)

Il n'existe pas d'étude prospective, randomisée comparant la probabilité de conservation mammaire après CTNA avec et sans IRM mammaire dans la littérature.

Dans une méta analyse regroupant 25 études et un total de 1212 patientes, Yuan et al. ont cherché à évaluer la capacité de l'IRM mammaire à prédire la pCR. Ils ont déterminé une sensibilité à prédire une pCR à l'IRM à 63% [95% CI 56–70] et une spécificité à 91% [95% CI 91–92] (yuan ajr 2010). Un taux de pCR ne reflète pas la capacité à réaliser une chirurgie conservatrice après CTNA.

Yeh et al. dans une étude prospective de 41 patientes ont étudié la comparaison de l'évaluation de la réponse tumorale par la clinique, l'échographie, la mammographie et

l'IRM. Les patientes avaient des carcinomes mammaires de stade IIb-III non métastatiques, non inflammatoires pour lesquelles elles ont bénéficié de l'association doxorubicine (4 cycles tous les 2 semaines) puis taxol (9 cycles toutes les semaines). Les patientes étaient randomisées en 2 groupes : le premier recevait la doxorubicine en premier puis le taxol et le second groupe recevait le taxol en premier puis la doxorubicine. La patiente bénéficiait de la chirurgie qui pouvait être conservatrice ou radicale. L'IRM mammaire, la mammographie et l'échographie mammaire étaient réalisées avant tout traitement, à l'issue de la première phase de CTNA et à l'issue de la seconde phase soit à la fin de la CTNA. C'est l'IRM mammaire qui a montré la meilleure corrélation avec l'examen pathologique de 71% de façon significative versus 19%, 26%, 35% pour la clinique, la mammographie et l'échographie mammaire respectivement ⁴⁰.

Rousseau et al. ont évalué la réponse à la CTNA au niveau du sein et au niveau ganglionnaire par PET- scanner dans 2 études prospectives regroupant respectivement 64 et 52 patientes avec des carcinomes mammaires stade II-III ^{41,42}. Les images sont acquises après injection de 18- fluorodeoxyglucose (18 FDG) (5MBq/kg) avant tout traitement puis après la 1^{ère}, la seconde, la troisième et la 6^{ème} cure de CTNA.

Le PET-scanner est un examen isotopique couplé à un scanner à rayons X. Le principe repose sur la fixation élective du 18 FDG par les cellules cancéreuses. Certains organes fixent naturellement le 18 FDG à savoir le cerveau, le myocarde, les reins, la vessie. On utilise le SUV (Standardized Uptake Value) à partir du poids du malade, de la concentration tissulaire en FDG afin de déterminer la captation du traceur par l'organe et d'évaluer la réponse au traitement.

Pour le sein, Rousseau et al. ont montré que pour une valeur seuil de SUV à 60%, la sensibilité et la spécificité de cet examen après la seconde cure de CTNA étaient de 89% et

de 95% pour la réponse pathologique ⁴¹. Au niveau ganglionnaire, la même équipe a montré que pour une valeur seuil de SUV (captation et consommation du 18-FDG) à 50%, la sensibilité et la spécificité de cet examen après la première cure de CTNA étaient de 75% et de 87% pour la réponse pathologique ⁴². Le PET-scanner permettrait une évaluation précoce de la réponse à la CTNA à la fois au niveau du sein et au niveau ganglionnaire.

- Repérage radiologique de la lésion tumorale

La réponse tumorale à la CTNA est parfois rapide et complète, d'où l'intérêt de mettre en place avant ou en début de traitement un marqueur (clip, coïl ou grain d'argent) qui restera comme témoin de la localisation tumorale. Le but de ce repérage est de faciliter le geste chirurgical et potentiellement d'améliorer les marges d'exérèse. Oh et al. ont montré dans une étude rétrospective de 373 patientes ayant bénéficié d'une CTNA pour des cancers du sein localement avancés exceptés T4 et d'évolution métastatique, que l'absence de clips radio opaques dans le lit opératoire était associée à 3 fois plus de risque de récurrence locale en analyse multivariée ($p= 0.083$) ⁴³. Le repérage radiologique en amont de la CTNA permettrait d'améliorer le contrôle locorégional.

- Classification anatomopathologique de la réponse histologique

Plusieurs classifications anatomopathologiques permettent d'évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante. Il n'y a pas de consensus sur la définition

pathologique de la réponse tumorale et sur la meilleure classification anatomopathologique à utiliser ⁴⁴. Les classifications de Chevallier et de Sataloff sont utilisées de façon courante en France ^{45,46}.

Les tableaux 2 et 3 résument ces classifications.

La classification de Chevallier a l'avantage de préciser la persistance de carcinome in situ dans un contexte de réponse complète sur le contingent infiltrant. Le stade 3 de la classification de Chevallier est problématique et ambigu car ce stade regroupe des tumeurs hétérogènes (mélange de bonne réponse tumorale et de réponse tumorale partielle) et l'abondance du résidu infiltrant n'est pas prise en compte.

La classification de Sataloff décrit séparément la réponse au niveau du sein et au niveau ganglionnaire. La classification de Sataloff introduit la notion de ganglion stérilisé après CTNA correspondant à un ganglion négatif avec présence d'effet thérapeutique. L'effet thérapeutique est caractérisé par la présence d'altérations microscopiques, de fibrose, de nécrose, d'infiltrat myxoïde, de dépôts d'hémosidérine, de foyers de calcifications, d'histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe. Il est possible pour le pathologiste de déceler des zones anciennement atteintes par le CLI et qui le témoignent par les éléments sus-cités.

Aucune de ces classifications n'est parfaite, la classification de Chevallier est plus simple et plus reproductible et de ce fait, moins détaillée que la classification de Sataloff ⁴⁴.

Tableau 2: Classification de Chevallier

Stades	
Stade 1	Absence de toute cellule tumorale et de métastase axillaire
Stade 2	Présence de carcinome in situ sans lésion invasive et absence de métastase axillaire
Stade 3	Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales telles que de la sclérose ou de la fibrose
Stade 4	Peu ou pas de modification de l'apparence de la tumeur

Tableau 3: Classification de Sataloff

Tumeur primaire mammaire		Ganglions axillaires	
TA	Effet thérapeutique total ou presque total	NA	Evidence d'effet thérapeutique, absence de maladie résiduelle
TB	Effet thérapeutique de plus de 50%, mais pas total	NB	Absence de métastase ganglionnaire et d'effet thérapeutique
TC	Moins de 50% d'effet thérapeutique	NC	Evidence d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente
TD	Absence d'effet thérapeutique	ND	Métastase axillaire toujours présente et absence d'effet thérapeutique

C. Patientes et méthodes

1. Description de la population

Nous avons réalisé une étude rétrospective consécutive sur les données de patientes prises en charge à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Centre René Gauducheau par chimiothérapie néo adjuvante pour des carcinomes canauxaires ou lobulaires infiltrants du sein de Janvier 2000 à Décembre 2008. Les données ont été extraites à partir de la base de données BERENIS.

- Critères d'inclusion

Nous avons retenu les patientes avec un carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant du sein prouvé par une biopsie pré opératoire. L'indication de CTNA était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire chez des patientes présentant une indication de CTA pour lesquelles la conservation mammaire n'était pas validée.

- Critères d'exclusion

Les hommes, les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie en pré opératoire ou d'une chimiothérapie adjuvante, les carcinomes du sein bilatéraux, les lésions T4 ont été exclus.

- Modalités du diagnostic

Bilan radiologique

Les patientes ont bénéficié d'une mammographie et d'une échographie bilatérales systématiques. L'IRM mammaire a été utilisée à partir de 2006 au Centre René Gauducheau. L'IRM mammaire n'était pas réalisée de façon systématique, elle était indiquée à la recherche de multifocalité et de multicentricité. Un repère métallique (clip ou grain d'argent) était mis en place avant ou en début de CTNA.

Histologie

Toutes les patientes ont eu une biopsie tumorale pré opératoire. Une micro-biopsie écho guidée était effectuée si une masse était présente à l'imagerie. Une macro-biopsie stéréotaxique était réalisée en cas de micro-calcifications.

Le diagnostic histologique était aidé par la recherche de l'expression de la protéine trans membranaire E-cadhérine. En l'absence d'expression de la E-cadhérine, un carcinome lobulaire infiltrant était évoqué. Le grade histopronostique était déterminé selon la classification d'Elston et Ellis. Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux était de 10%. Le statut HER 2 était considéré comme positif uniquement en cas de marquage fort (+++) en immunohistochimie simple ou dans les cas douteux (marquage à ++), était confirmé par recherche de la surexpression de Cerb2 par hybridation in situ par fluorescence (FISH).

▪ Modalités thérapeutiques

Protocoles de chimiothérapie

Une majorité des patientes a reçu un schéma type 3 cycles de 5-Fluorouracile (5FU), Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide soit FEC100, suivi de 3 cycles de docetaxel, les cycles étant espacés de 21 jours.

Cependant, du fait de recueil de données remontant jusqu'en 2000, de différents protocoles de recherche clinique ou de problèmes de tolérance, il existait une disparité au sein des protocoles de chimiothérapie reçus par les patientes de cette cohorte :

- variabilité des doses d'anthracyclines
- épirubicine remplacée par la doxorubicine, absence de 5FU
- utilisation concomitante des anthracyclines et des taxanes
- absence de l'une ou de l'autre de ces deux familles moléculaires (en général reportée après la chirurgie) ou essai comparatif d'autres molécules.

Afin de faciliter l'analyse des données, les divers protocoles de CTNA ont été répartis en 3 groupes soit taxanes seuls, anthracyclines seules et l'association taxanes et anthracyclines.

Les patientes de notre cohorte dont la tumeur sur exprimait HER2 ont reçu un traitement par trastuzumab IV hebdomadaire, débuté en même temps que le docetaxel, interrompu au moment de la chirurgie, et repris en situation adjuvante, pour une durée totale d'un an.

Evaluation de la réponse clinique et radiologique

Un examen clinique était réalisé à chaque cure de CTNA. L'évaluation de la réponse tumorale à la CTNA était réalisée en milieu et en fin de CTNA par une imagerie comprenant mammographie et/ou échographie mammaire et si possible IRM mammaire. Le

type de réponse radiologique était défini par la mesure du plus grand diamètre selon les critères RECIST 1.1.

Modalités de la chirurgie

La chirurgie était réalisée un mois après la fin de la CTNA. Les modalités de la chirurgie étaient décidées en fonction de la réponse tumorale à la CTNA évaluée par l'examen clinique et l'imagerie, comme sus-décrit. La chirurgie pouvait consister en un traitement conservateur (zonectomie, tumorectomie ou quadrantectomie parfois associée à une technique d'oncoplastie) en fonction du volume tumoral résiduel par rapport au volume mammaire, de la réponse tumorale et du désir de la patiente. Dans les autres cas, la chirurgie consistait en un traitement radical à savoir la mastectomie.

Lorsque les berges d'exérèse sont atteintes sur l'analyse de la pièce opératoire, une seconde chirurgie qui pouvait consister en une reprise des berges ou une mastectomie était réalisée.

L'exploration ganglionnaire comprenait le plus souvent une lymphadénectomie axillaire fonctionnelle des étages I et II de Berg. Dans le cadre de l'essai GANEA, des patientes ont bénéficié de la réalisation d'un ganglion axillaire sentinelle de façon concomitante à celle de la lymphadénectomie axillaire fonctionnelle.

Evaluation de la réponse histologique

L'évaluation de la réponse histologique reposait sur l'évaluation pathologique du résidu tumoral. Elle était considérée comme complète lorsqu'il n'y avait plus de reliquat tumoral. La classification de Sataloff a été utilisée, présentant l'avantage de décrire séparément la réponse mammaire et la réponse ganglionnaire. Le type de réponse mammaire pouvait être classé tel que décrit précédemment en réponse complète (TA), de plus de 50% (TB), moins de 50% (TC) ou en absence de réponse (TD). La réponse ganglionnaire était également

exprimée selon la classification de Sataloff en NA, NB, NC et ND. Nous avons également recensé le nombre de ganglions prélevés dans les lymphadénectomies axillaires fonctionnelles et les ganglions axillaires sentinelles. Le nombre de ganglions métastatiques et le type d'atteinte ganglionnaire (cellules isolées, micro métastase entre 0.2- 2mm, macro métastase supérieure à 2mm) étaient précisés. Les autres critères histologiques (grade, récepteurs hormonaux, HER2) étaient définis selon les mêmes modalités que pour la biopsie pré opératoire. La proportion de contingent in situ s'il existait, une multifocalité ou multicentricité étaient précisés. L'analyse des berges chirurgicales précisait la plus petite distance à la lésion. Une berge était considérée comme atteinte dès lors qu'une cellule tumorale se situait au niveau de la berge d'exérèse encrée. Si la plus petite distance à la lésion était inférieure ou égale à 2 mm, la berge d'exérèse était considérée comme proche. Pour une distance à la lésion supérieure à 2 mm, la berge était considérée comme saine.

Modalités de la radiothérapie

La radiothérapie était réalisée en général un mois après la chirurgie. En cas de mastectomie, il s'agissait d'une irradiation de la paroi thoracique. En cas de traitement conservateur, il s'agissait d'une irradiation du sein avec surimpression systématique du lit tumoral. Les indications de l'irradiation ganglionnaire du creux axillaire sont limitées et étaient discutées en RCP. En cas d'envahissement ganglionnaire du creux axillaire à type de cas de macro métastase, une irradiation du creux sus-claviculaire était réalisée. Les indications d'irradiation de la chaîne mammaire interne étaient discutées en RCP.

Les doses délivrées variaient de 45 à 50 grays réparties en 25 séances, avec une surimpression du lit tumoral de 10 à 16 grays.

Hormonothérapie

Pour les patientes qui présentaient des récepteurs hormonaux positifs, une hormonothérapie était initiée dès la fin de la radiothérapie pour une durée de 5 ans. En fonction du statut ménopausique, les patientes bénéficiaient soit du Tamoxifène en pré ménopause ou d'un anti-aromatase en post-ménopause. Un schéma séquentiel associant les deux molécules était possible.

▪ Surveillance

La surveillance clinique était réalisée tous les 6 mois. La surveillance par imagerie était annuelle, comprenait une mammographie et/ou une échographie bilatérale.

▪ Paramètres étudiés

Les antécédents personnels tels que l'âge, le statut ménopausique, la prise de THS étaient rapportés. L'évaluation tumorale clinique et radiologique (par mammographie, échographie, IRM mammaire) avant et après CTNA était colligée. Pour l'analyse histologique de la tumeur après CTNA, la taille du résidu tumoral infiltrant en moyenne était précisée (s'il était présent), ainsi que la présence ou non d'une multifocalité, d'un contingent in situ, le grade SBR, les RH, le statut C-erb2, le statut ganglionnaire (le taux de macro métastase, le nombre moyen de ganglions prélevés et/ou métastatiques. La classification de Sataloff était précisée. Les caractéristiques des traitements systémiques, adjuvants et chirurgicaux étaient précisées. Les facteurs prédictifs de réponse pathologique

après CTNA et en cas de CLI étaient recherchés en comparant les meilleures réponses pathologiques (TA+TB) versus les moins bonnes réponses pathologiques (TC+TD) pour les patientes présentant un CLI.

2. Statistiques

Les variables qualitatives sont présentées pour la population globale et par groupe sous forme de nombre et de pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne, minimum et maximum. La comparaison entre les groupes est faite par le test du X^2 (ou le test de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives et par le test de Student (ou le test de Mann Whitney si nécessaire) pour les variables quantitatives.

Les courbes de survie globale et de survie sans récurrence locale et métastatique ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. Les différents groupes d'intérêt sont comparés entre eux par les tests du Logrank (ou le test de Breslow si nécessaire).

Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 0.05. L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel Stata SE version 10.1 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA).

D. Résultats

De Janvier 2000 à Décembre 2008, nous avons inclus 438 patientes répondant à nos critères d'inclusion respectivement 386 patientes avec un CCI et 52 patientes avec un CLI.

1. *Caractéristiques de la population*

Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau 4.

Il existait moins d'envahissement ganglionnaire clinique de façon significative en cas de CLI (69%) contre CCI (49%) ($p=0.03$).

L'âge, le statut ménopausique, la prise de THS, les tailles clinique et radiologique tumorales ne présentaient pas de différence significative entre CCI et CLI.

Tableau 4: Caractéristiques cliniques de la population

Caractéristiques cliniques	CCI	CLI	p
	n = 386 (%)	n = 52 (%)	
Age moyen (ans)	50	53	0.06
Ménopause			
Oui	161 (42)	25 (48)	0.45
Non	224 (58)	27 (52)	
Traitement hormonal substitutif	74 (46)	16 (64)	0.12
cT(TNM)			
1	16 (4)	0	0.2
2	269 (71)	33 (65)	
3	92 (25)	18 (35)	
Taille tumorale clinique moyenne (mm)	n=72 43	n=10 46	0.77
cN (TNM)			
Non	191 (49)	36 (69)	0.008
Oui	195 (51)	16 (31)	
Taille imagerie moyenne (mm)			
Mammographie (n=222)	33	29	0.28
Echographie (n=321)	26	28	0.18
IRM (n=69)	41	45	0.40

Les caractéristiques histologiques des tumeurs après CTNA et chirurgie sont résumées dans le tableau 5.

Après CTNA et chirurgie, l'ensemble des caractéristiques histologiques suivants à savoir la taille histologique ($p=0.045$), le grade SBR ($p=0.001$), la sur expression des récepteurs aux oestrogènes ($p<10^{-4}$), au C-erb2 ($p<10^{-4}$), la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques ($p<10^{-4}$), la multifocalité ($p<10^{-4}$) et la présence d'une composante in situ ($p<10^{-4}$) était statistiquement différent entre CCI et CLI.

La différenciation architecturale, les anomalies nucléaires et le nombre de mitoses composent le grade SBR. Les CLI étaient toutes des tumeurs peu différenciées contre 82% en cas de CCI ($p=0.002$). Le polymorphisme nucléaire de type 3 était plus fréquent pour les CCI (54%) que pour les CLI (46%) ($p<10^{-4}$). Les CLI présentaient statistiquement moins de mitoses que les CCI, ainsi 88% des patientes avec un CLI avaient 1 mitose par champ contre 62% en cas de CCI ($p = 0.001$).

Par contre, CCI et CLI présentaient des résultats similaires en terme d'expression de récepteurs à la progestérone avec des taux respectifs à 57% et 68 % ($p=0.131$).

Tableau 5: Caractéristiques histologiques des tumeurs après chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie

Caractéristiques histologiques	CCI	CLI	p
	n = 386 (%)	n = 52 (%)	
Taille histologique moyenne (mm)	n=315 21[1-200]	n=51 35[8-125]	0.045
Grade SBR	n=370	n=48	0.001
I	44 (12)	8 (17)	
II	228 (61)	38 (79)	
III	98 (26)	2 (4)	
RE	n=386	n=52	<10⁻⁴
Négatif	112 (30)	1 (2)	
Positif	274 (70)	51 (98)	
Her 2	n=329	n=40	<10⁻⁴
Négatif	242 (73)	39(97)	
Positif	87 (27)	1(3)	
Triple négatif	n=377	n=51	<10⁻⁴
Non	307 (81)	51 (100)	
Oui	70 (19)	0	
Emboles	n= 252	n= 33	0.01
Négatif	176 (70)	30 (91)	
positif	76 (30)	3 (9)	
Multifocalité	n=358	n=50	<10⁻⁴
Oui	99 (38)	28 (56)	
Non	259 (62)	22 (54)	
Composante in situ	n=351	n=51	<10⁻⁴
Nulle	136 (39)	40 (78)	
Présente	215 (61)	11 (22)	

Les caractéristiques des traitements systémiques et adjuvants sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6: Caractéristiques des traitements systémiques et adjuvants

	CCI	CLI	p
	n=386 (%)	n=52 (%)	
Protocoles de CTNA			
Taxanes seuls	9 (3)		
Anthracyclines seules	126 (33)	22 (42)	0.01
Taxanes et anthracyclines	246 (64)	30 (58)	
Hormonothérapie	RH+=274 269 (98)	RH+=51 51(100)	0.95
Herceptine	Cerb2+=87 22	Cerb2+=1 0	<10⁻⁴
Radiothérapie	380 (98)	52 (100)	1

En ce qui concerne la CTNA, l'association des taxanes et anthracyclines était le protocole le plus fréquemment utilisé quelque soit le type histologique. Ainsi deux tiers des patientes avec un CCI ont bénéficié de l'association taxanes et anthracyclines contre 58% pour les patientes avec CLI. Les taxanes seuls étaient la chimiothérapie la moins utilisée. Ainsi seules 3% des patientes avec CCI ont bénéficié d'une CTNA à base de taxanes seuls.

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'hormonothérapie et de radiothérapie entre CCI et CLI.

Il existait une différence significative en terme de prescription d'Herceptine en faveur du CCI.

Les caractéristiques des traitements chirurgicaux post chimiothérapie néo adjuvante sont résumées dans le tableau 7.

Quatre cent trente cinq patientes ont bénéficié d'une chirurgie après CTNA : 383 patientes avec CCI et 52 patientes avec CLI. Trois patientes n'ont pas bénéficié d'une chirurgie mammaire. Une patiente a présenté une récurrence métastatique précoce avant la réalisation de la chirurgie et est décédée sept mois après le diagnostic du cancer du sein, deux patientes ont présenté une tumeur du sein occulte avec un envahissement ganglionnaire et ont bénéficié de lymphadénectomie axillaire fonctionnelle sans chirurgie mammaire.

Initialement, un traitement chirurgical conservateur a été tenté aussi souvent chez les patientes présentant un CCI (68%) comme celles présentant un CLI (60%) ($p=0.272$). Il y a eu 2 fois plus de reprises chirurgicales pour des marges non saines en cas de CLI (42%) qu'en cas de CCI (21%) ($p<10^{-4}$).

Après reprise chirurgicale et en cas de CLI, le traitement chirurgical radical a été plus souvent réalisé 69% contre 31% de traitement chirurgical conservateur ($p<10^{-4}$).

Dix patientes ont gardé des marges non saines malgré une reprise chirurgicale des berges d'exérèse; il s'agissait de 9 patientes présentant un CCI et d'une patiente présentant un CLI ($p=0.387$).

Les 2 groupes histologiques CCI et CLI obtenaient des résultats similaires en termes de modalités de chirurgie ganglionnaire. Aucune patiente n'a bénéficié de la seule recherche de ganglion axillaire sentinelle après CTNA.

Tableau 7: Caractéristiques des traitements chirurgicaux post chimiothérapie néo adjuvante

	CCI	CLI	p
	n=383 (%)	n=52 (%)	
Chirurgie initiale			
Conservatrice	260 (68)	31 (60)	0.272
Radicale	123 (32)	21 (40)	
Ré excision totale	82 (21)	22 (42)	<10⁻⁴
Marges	26 (31)	1 (5)	0.012
Chirurgie radicale secondaire	56 (69)	21 (95)	
Chirurgie définitive			
Conservatrice	204 (53)	10 (19)	<10⁻⁴
Radicale	179 (47)	42 (81)	
Marges positives	9	1	0.387
Type de chirurgie ganglionnaire			
GAS + LAF	38 (10)	6 (12)	0.631
LAF	345 (90)	46 (88)	

2. Etude de la chimiosensibilité

- Caractéristiques de la réponse histologique après chimiothérapie néo adjuvante

Les caractéristiques de la réponse histologique après CTNA sont résumées dans le tableau 8.

Après CTNA, aucune réponse histologique complète (TA de la classification Sataloff) n'a été observée pour les patientes avec un CLI alors que la réponse histologique complète s'élevait à 19% en cas de CCI. Parallèlement, une absence de réponse histologique (TD de la classification Sataloff) après CTNA était également plus importante en cas de CLI évaluée à 39% versus 19% des patientes avec un CCI ($p < 10^{-4}$).

Il n'était pas noté de différence significative en termes de réponse ganglionnaire évaluée par la classification de Sataloff entre CCI et CLI ($p=0.323$).

Il n'était pas noté de différence significative en termes d'envahissement ganglionnaire entre CCI et CLI ($p=0.3$), quelque soit le type d'envahissement ganglionnaire (cellules isolées, micro métastase ou macro métastase), de nombre de ganglions prélevés après LAF seule entre CCI et CLI ($p=0.1$), ni de dépassement capsulaire ($p=0.085$).

Le nombre de ganglions métastatiques était statistiquement plus élevé pour les patientes avec un CLI ($p=0.012$).

Tableau 8: Caractéristiques de la réponse histologique après chimiothérapie néo adjuvante

	CCI	CLI	p
	n=386	n=52	
Classification de Sataloff	n=372	n=52	
Réponse mammaire			
TA	69 (18)	0	<10⁻⁴
TB	122 (33)	9 (17)	
TC	113 (30)	23 (44)	
TD	68 (19)	20 (39)	
Classification de Sataloff	n=365	n=52	
Réponse ganglionnaire			
NA	137 (38)	14 (27)	0.323
NB	40 (11)	8 (15)	
NC	91 (25)	12 (23)	
ND	97 (26)	18 (35)	
Multifocalité	n=358	n=50	
Oui	99 (28)	28 (56)	0.001
Non	259 (72)	22 (44)	
Atteinte ganglionnaire			
Globale	214 (55)	33 (63)	0.3
Macro métastase	209 (54)	30 (58)	0.65
Nombre moyen de ganglions			
métastatiques	1.5 [1-14]	2.4 [1-11]	0.012
Dépassement capsulaire	108 (29)	8 (17)	0.085
Nombre de ganglions			
prélevés par LAF	8 [2-24]	11 [6-17]	0.1

- Etude des facteurs prédictifs de réponse pathologique complète pour les carcinomes lobulaires infiltrants

Devant une absence de réponse pathologique complète correspondant au stade TA de la classification Sataloff pour les patientes présentant un CLI, il était décidé de comparer les groupes TB (réponse pathologique de plus de 50%) versus TC+TD (réponse pathologique de moins de 50% et absence de réponse pathologique) pour les patientes présentant un CLI.

L'étude des facteurs cliniques prédictifs en termes de réponse pathologique en analyse univariée cas de CLI est résumée dans le tableau 9.

Neuf patientes correspondaient au stade TB de la classification Sataloff contre 43 patientes présentant les stades TC et TD de la classification Sataloff en cas de CLI.

En analyse univariée, le seul facteur clinique significatif associé à une mauvaise réponse histologique était l'antécédent de prise de THS ($p=0.008$).

L'âge moyen, le statut ménopausique, l'évaluation tumorale et ganglionnaire initiale clinique, l'évaluation tumorale radiologique n'étaient pas significativement associés à une mauvaise réponse histologique en cas de CLI.

Tableau 9: Facteurs cliniques de la réponse pathologique en cas de carcinome lobulaire infiltrant en analyse univariée

	CLI		p
	TB	TC+TD	
	n=9	n=43	
Age moyen (ans)	48	54	0.12
Ménopause	2	23	0.143
THS	0	16	0.008
Taille clinique tumorale moyenne initiale (mm)	58	40	0.635
cN (TNM)			
0	4	32	
1	5	9	0.14
2	0	2	
Taille radiologique (mm)			
Echographie	31	28	0.43
Mammographie	32	29	0.95

L'étude des facteurs histologiques prédictifs de la réponse histologique après CTNA en analyse univariée en cas de CLI est résumée par le tableau 10.

Tableau 90: Facteurs histologiques de la réponse histologique après chimiothérapie néo adjuvante en cas de carcinome lobulaire infiltrant

	CLI		p
	TB	TC+TD	
Grade SBR			
I	2	6	0.76
II	7	31	
III	0	2	
RE			
Positifs	9	41	1
Négatifs	0	1	
RP			
Positifs	7	28	0.70
Négatifs	2	14	
Her 2			
Positifs	0	1	1
Négatifs	8	31	
Triple négatif	9	42	
Emboles vasculaires			
Positifs	0	3	1
Négatifs	5	25	

Aucun des facteurs histologiques tumoraux étudié à savoir le grade SBR, les récepteurs hormonaux, Cerb 2, la présence d'embolies vasculaires n'a montré de significativité en terme de réponse histologique.

L'étude des caractéristiques des protocoles de chimiothérapie néo adjuvante en terme de réponse histologique en analyse univariée en cas de CLI est résumée dans le tableau 11.

Aucune patiente présentant de CLI n'a bénéficié d'un protocole de chimiothérapie par taxanes seuls. Il n'était pas noté de différence significative en terme de réponse histologique par rapport aux différents protocoles de chimiothérapie ($p=0.717$).

Tableau 11: Caractéristiques de protocoles de chimiothérapie néo adjuvante en terme de réponse histologique en cas de CLI en analyse univariée

Protocoles de chimiothérapie	CLI		p
	TB	TC+TD	
Anthracyclines et taxanes	6	24	0.717
Anthracyclines seules	3	19	
Taxanes seuls	0	0	

3. Etude des survies

- Survie globale

Les survies globales à 5 et 10 ans des patientes ayant bénéficié d'une CTNA sont résumées dans le tableau 12.

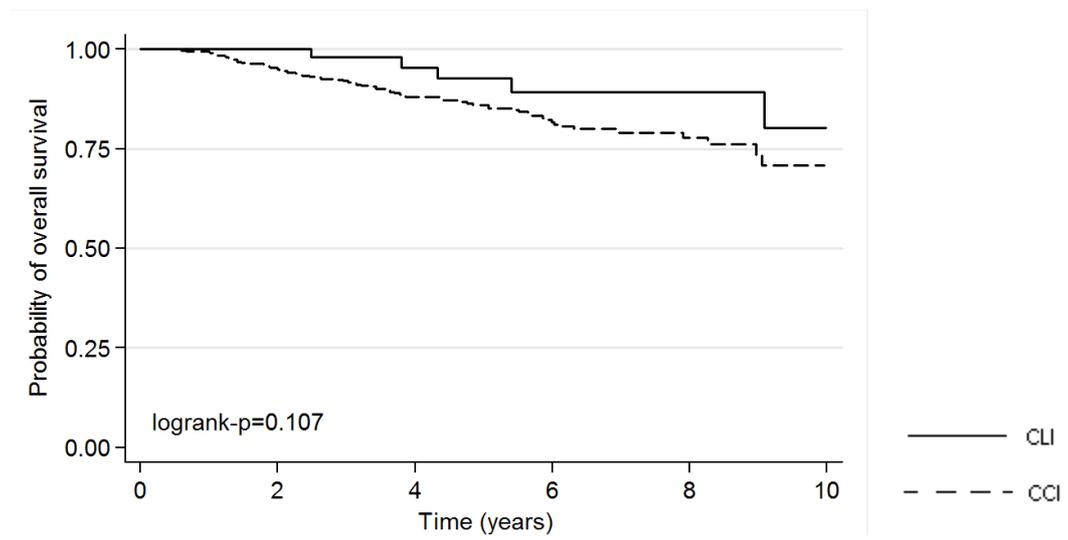
Il n'y a pas de différence significative en termes de survies globales à 5 et 10 ans après CTNA entre les patientes avec un CCI et les patientes avec un CLI (p=0.107).

Tableau 12: Survies globales à 5 et 10 ans après chimiothérapie néo adjuvante pour les CCI et les CLI.

Survie globale	CCI	CLI	p
%			
5 ans	86.5	94.7	0.107
10 ans	73.2	86.1	

Les courbes de survies globales des patientes ayant bénéficié d'une CTNA en cas de CCI et de CLI sont représentées par la figure 2.

Figure 2: Survies globales après chimiothérapie néo adjuvante en cas de CCI et de CLI à 10 ans



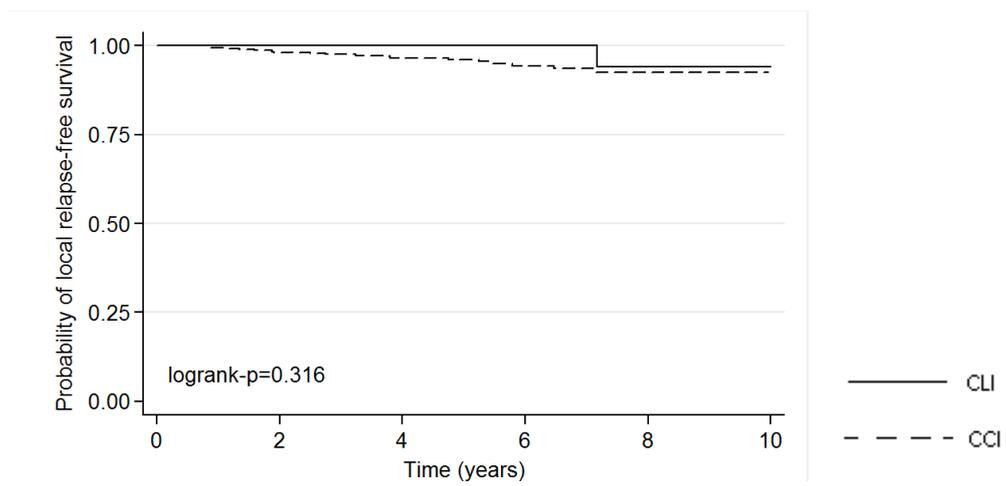
- Survie sans récurrence locale

Les courbes de survies sans récurrence locale après CTNA en cas de CCI et de CLI à 10 ans sont représentées par la figure 2.

Il n'y a pas de différence significative en termes de survies sans récurrence locale à 5 et 10 ans après CTNA entre les patientes présentant un CLI et les patientes présentant un CCI (p=0.316).

Respectivement, à 5 et 10 ans, les survies sans récurrence locale s'élevaient à 100% et 94.1% en cas CLI et à 96% et 92.4% en cas de CCI.

Figure 3: Survies sans récurrence locale après chimiothérapie néo adjuvante en cas de CCI et de CLI à 10 ans



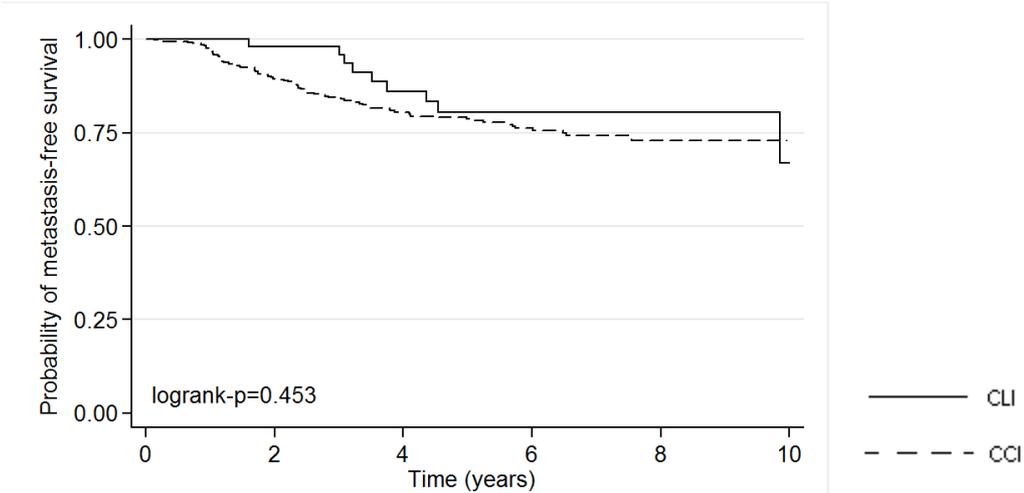
- **Survie sans récurrence métastatique**

Les courbes de survies sans récurrence métastatique des patientes après CTNA en cas de CCI et de CLI sont représentées par la figure 4.

Il n'y a pas de différence significative en termes de survies sans récurrence métastatique à 5 et 10 ans après CTNA entre les patientes présentant un CLI et les patientes présentant un CCI (p=0.453).

Respectivement, à 5 et 10 ans, les survies sans récurrence métastatique s'élevaient à 80.3% et 66.9% en cas CLI et à 78.6% et 72.9% en cas de CCI.

Figure 4: Survies sans récurrence métastatique après chimiothérapie néo adjuvante en cas de CCI et de CLI à 10 ans



- Survie globale en cas d’envahissement ganglionnaire

Les taux de survies globales après CTNA et en cas d’envahissement ganglionnaire à type de macro métastase en cas de CCI et de CLI sont résumés dans le tableau 13.

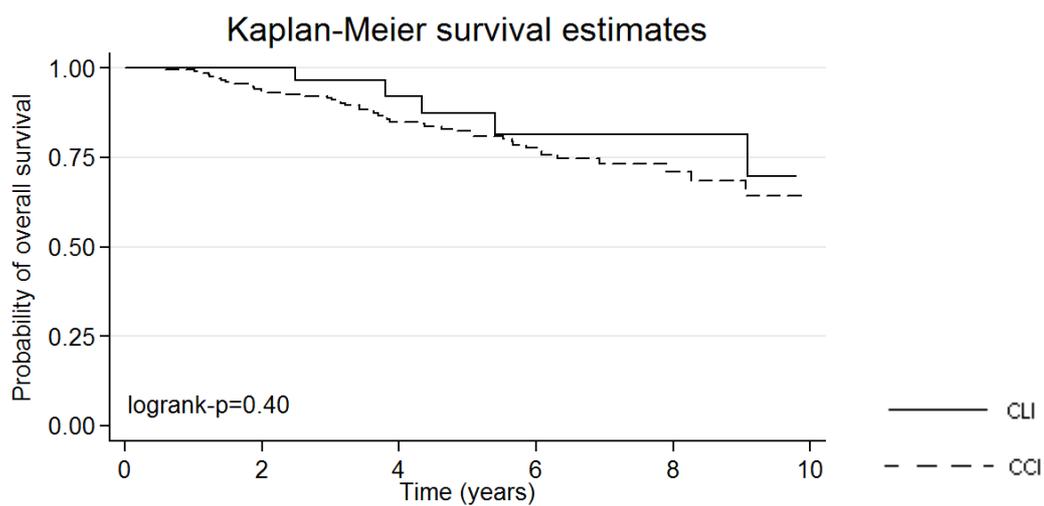
Tableau 103: Survies globales après chimiothérapie néo adjuvante pour les CCI et CLI et macro métastase ganglionnaire

Survie globale	CCI	CLI	p
%			
5 ans	82.3	87.3	0.40
10 ans	64.2	69.8	

Il n’y a pas de différence significative en termes de survies globales à 5 et 10 ans après CTNA et en cas de macro métastase ganglionnaire entre les patientes présentant un CLI et les patientes présentant un CCI (p=0.40).

Les courbes de survies globales des patientes présentant un envahissement ganglionnaire à type de macro métastase après CTNA en cas de CCI et de CLI sont représentées par la figure 5.

Figure 5: Courbes de survies globales après chimiothérapie néo adjuvante pour les CCI et de CLI et macro métastase ganglionnaire



E. Discussion

1. Principaux résultats

Nous avons montré qu'après CTNA, les patientes avec un CLI avaient un résidu tumoral infiltrant statistiquement plus important que les patientes avec un CCI. Aucune des patientes avec un CLI n'a présenté de réponse pathologique complète après CTNA. Le corollaire était un taux de conservation mammaire statistiquement plus bas pour ces patientes. Cependant, il n'y avait pas de différence significative en termes de survies globale et sans récurrence.

2. IRM mammaire et carcinome lobulaire infiltrant

Du fait d'une utilisation récente de l'IRM mammaire (à compter de 2006) au Centre René Gauducheau, seules 96 patientes ont bénéficié d'une IRM mammaire. Parmi ces 96 patientes, une mesure de la taille tumorale a été possible pour 69 patientes. Parmi ces 69 patientes, seules 3 patientes présentaient un CLI. Parmi ces 3 patientes, 2 IRM mammaires ont affirmé une multifocalité et la troisième a permis de déterminer une taille tumorale quand la mammographie et l'échographie mammaires ne le pouvaient pas. Nous n'avons pas pu étudier l'impact de l'IRM mammaire sur la prise en charge des CLI.

Mann et al. dans une méta analyse rapportent une meilleure sensibilité (93.3%) [95% CI, 88–96%] en moyenne de l'IRM mammaire pour l'évaluation de la taille tumorale en cas de CLI par rapport à la clinique et aux autres modes d'imagerie (81% pour la mammographie, 83% pour l'échographie en moyenne) ⁴. Cette méta analyse regroupe 8 études (2

prospectives et 6 rétrospectives) et un total de 206 patientes. Les auteurs ont étudié la sensibilité de l'IRM vis-à-vis du CLI, la morphologie, la cinétique, la corrélation IRM-anatomopathologie en termes de taille, de multifocalité du CLI, la mise en évidence de tumeur synchrone controlatérale et le retentissement sur la prise en charge chirurgicale. Trois études ont comparé l'IRM et l'examen anatomopathologique en terme de multifocalité: sur un total de 67 patientes, on note 7% de faux positifs et 3% de faux négatifs. En ce qui concerne la corrélation en terme de taille, 5 études trouvent un coefficient de corrélation compris entre 0.81 et 0.97 ($p = 0.03$). Les auteurs ont mis en évidence un taux de découverte de tumeurs ipsilatérales de 32% et de tumeurs controlatérales synchrones de 7%. Cela explique une modification de la prise en charge de l'ordre de 30% sans retentissement sur la survie. Les critères, notamment cliniques, amenant à poser l'indication d'une IRM mammaire en cas de CLI restent à définir.

3. Qualité de l'exérèse chirurgicale

La première étape dans l'évaluation de la chimio sensibilité du CLI est l'étude de la réponse tumorale à la chimiothérapie.

- **Qualité des marges d'exérèse chirurgicale**

Au sein de notre cohorte, le type de traitement chirurgical initial après CTNA ne différait pas en fonction du type histologique ($p=0.272$). Il existait une différence significative entre le taux de marges non saines nécessitant une ré excision après traitement chirurgical conservateur initial entre CCI et CLI. Le taux de marges non saines après traitement

chirurgical conservateur était 2 fois plus élevé en cas de CLI qu'en cas de CCI et s'élevait respectivement à 42% contre 21%.

Cette constatation est concordante avec la littérature pour laquelle le mode d'infiltration propre au CLI (absence ou faible stroma réaction) rendant l'examen clinique et l'évaluation de la taille tumorale par mammographie et échographie mammaire difficiles, expose au risque d'envahissement des marges tumorales et de ré excision^{26,47,48}.

Les taux de marges non saines après CTNA et chirurgie conservatrice initiale pour les CCI et les CLI dans la littérature sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14: Taux de marges non saines après chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie conservatrice initiale pour les CCI et les CLI dans la littérature.

	CCI	CLI	p
Cocquyt et al. Eur. J. Surg. Oncol.2003 ⁴⁸	4%	19%	0.0068
	n= 101	n=26	
Tubiana et al. Ann. Oncol. 2006 ²⁶	8%	34%	0.0006
	n=742	n=114	
Wagner et al. Am. J. Surg. 2009 ⁴⁷	-	30%	-
		n=93	
Notre série	21%	42%	<10⁻⁴
	n=386	n=52	

- Chirurgie conservatrice versus radicale

Au sein de notre cohorte, il y avait une différence significative en termes de chirurgie radicale secondaire entre CCI et CLI. On notait respectivement 95% et 69% de chirurgie radicale secondaire pour les CLI et les CCI en cas de ré excision ($p=0.012$). Cette notion est également concordante avec la littérature. Tubiana et al. trouvaient également un traitement chirurgical radical secondaire réalisé dans 34% en cas de CLI versus 8% en cas de CCI dans une série rétrospective de 860 patientes traitées par CTNA ²⁶.

Au sein de notre cohorte de patientes qui avaient toutes une indication de mastectomie, 53% des femmes en cas de CCI ont pu conserver leur sein et 19% en cas de CLI ($p<10^{-4}$).

Les taux de conservation mammaire après CTNA en cas de CCI et de CLI chez différents auteurs sont résumés dans le tableau 15.

Cristofanilli et al. et Bollet al. ont mené des études rétrospectives étudiant la chimio sensibilité en néo adjuvant du CLI, regroupant respectivement 1034 et 750 patientes avec des tumeurs mammaires stades II/III ^{27,49}.

Cocquyt et al., Tubiana et al. et Boughey et al. ont aussi mené des études rétrospectives étudiant la chimio sensibilité en néo adjuvant du CLI mais ont inclus des patientes avec des tumeurs mammaires T4 ^{12,26,48}. Cocquyt et al., Tubiana et al. et Boughey et al ont inclus respectivement 23 (17%), 171 (20%) et 8 (10%) patientes avec des tumeurs mammaires T4, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats pour ces patientes qui de toutes les façons doivent bénéficier d'une mastectomie après CTNA.

Tableau 15: Taux de conservation mammaire après chimiothérapie néo adjuvante en cas de CCI et de CLI dans la littérature

	CCI	CLI	p
Cocquyt et al. Eur. J. Surg. Oncol. 2003 ⁴⁸	50% n=101	35% n=26	
Cristofanilli et al. J. Clin. Oncol. 2005 ⁴⁹	29% n=912	16% n=122	0.03
Tubiana et al. Ann. Oncol. 2006 ²⁶	48% n=742	30% n=118	0.0004
Bollet et al. Br. J. Cancer 2008 ²⁷	65% n=672	54% n=78	0.07
Bouhey et al. Ann. Surg. Oncol. 2009 ¹²	-	17% n=84	
Notre série	53% n=386	19% n=52	<10⁻⁴

4. Réponse pathologique complète après chimiothérapie néo adjuvante et carcinome lobulaire infiltrant.

Aucune pCR après CTNA n'a été observée dans notre cohorte pour les patientes présentant un CLI. L'analyse de 6 études rétrospectives et d'1 étude prospective randomisée a permis de confirmer que la pCR est faible ou nulle pour le CLI après CTNA, elle atteint au maximum 7%⁵⁰. Trois études trouvent une pCR nulle pour les patientes présentant un CLI^{26,48,51}. Ces études avaient toutes pour but d'étudier la chimio sensibilité du CLI et du CCI en néo adjuvant, les patientes avaient toutes une indication initiale de mastectomie.

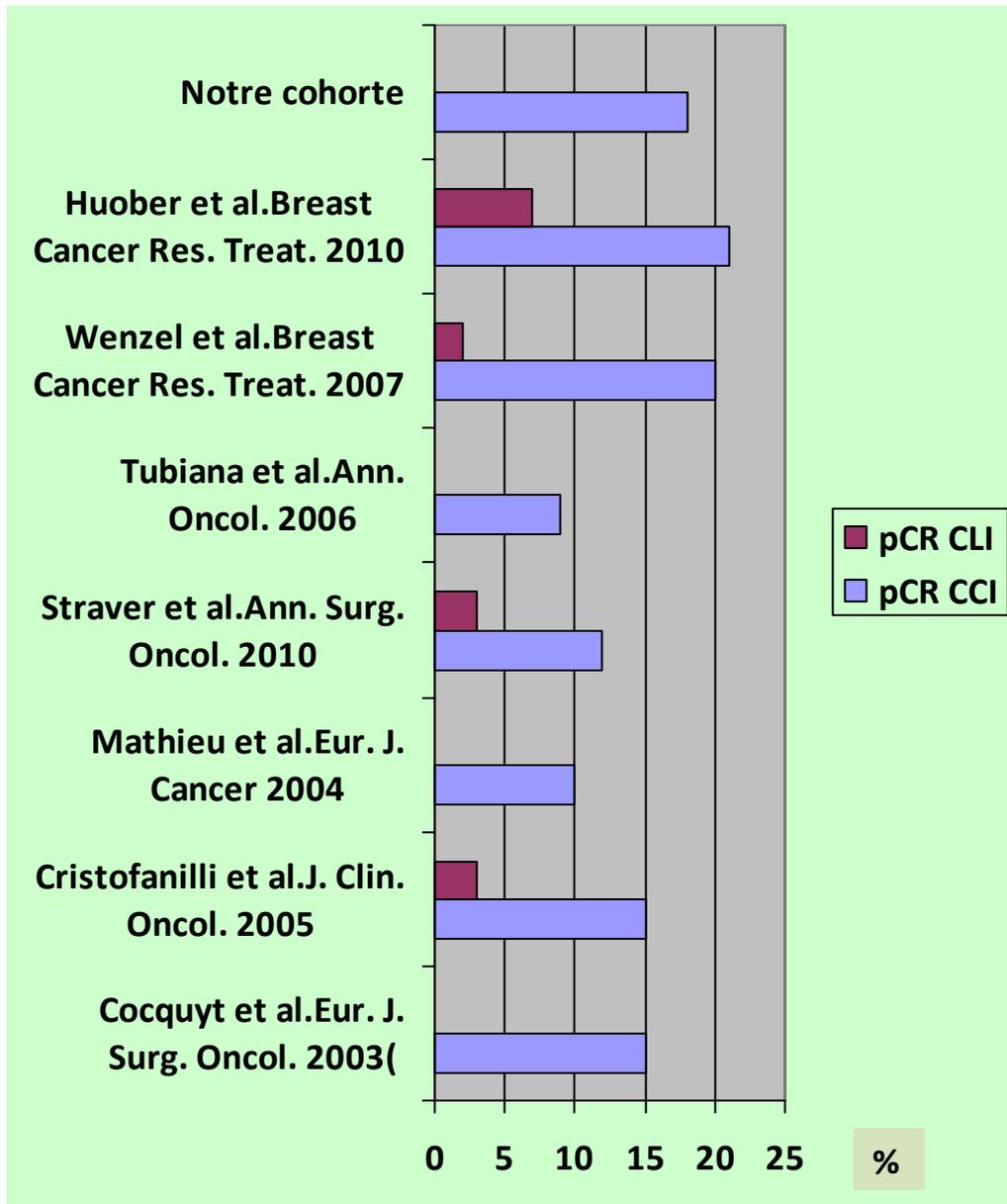
Les taux de pCR après CTNA pour les CCI et les CLI dans la littérature sont résumés dans la figure 6.

La pCR après CTNA pour les CCI varie de 8 à 21%. Dans notre cohorte, la pCR en cas de CCI s'élevait à 18%. La pCR du CCI est statistiquement meilleure que la pCR du CLI^{39,41}. Huober et al. ont mené une étude prospective randomisée multicentrique nommée GeparTrio étudiant la chimiosensibilité des tumeurs mammaires de 1500 patientes présentant des tumeurs opérables et localement avancées. Ils notaient Une évaluation clinique était réalisée après 2 cures de TAC (docetaxel, doxorubicine et cyclophosphamide). En cas de bonne réponse clinique, les patientes quelque soit le type histologique bénéficiaient de 4 ou 6 cures de TAC supplémentaires. En cas de mauvaise réponse clinique, les patientes bénéficiaient de 4 cures de vinorelbine (alcaloïde) et de capecitabine puis de la chirurgie. On notait une différence statistiquement significative en terme de pCR à 7.5% pour les patientes présentant un CLI (n=180) versus une pCR à 20% pour les patientes avec un CCI (n=1220) (p=0.0052). Cette étude a permis de mettre en évidence des facteurs indépendants de la pCR déterminés en analyse multi variée, tels que

l'âge (inférieur ou pas à 40 ans), le T clinique (cT1-cT3 versus cT4), le type histologique (CCI versus CLI), le grade SBR (III versus I+II), le statut hormonal (RE+et RP+ versus RE-et RP-) ⁵⁰.

L'objectif de la CTNA n'est pas d'obtenir une pCR à tout prix mais une réduction du volume tumoral ou « down staging » permettant la réalisation d'un traitement chirurgical conservateur. Une réponse pathologique partielle peut être suffisante en fonction du volume mammaire pour permettre un traitement chirurgical conservateur. En cas de CLI, même la réponse pathologique partielle n'est pas suffisante puisque la conservation mammaire est statistiquement moins fréquente.

Figure 6: Taux de réponse pathologique complète après chimiothérapie néo adjuvante pour les CCI et les CLI dans la littérature



5. Survies et récurrences

- Survies

Survie globale

Au sein de notre cohorte, on ne notait pas de différence significative ($p=0.107$) en terme de survie globale pour les patientes présentant un CLI après CTNA par rapport aux patientes présentant un CCI.

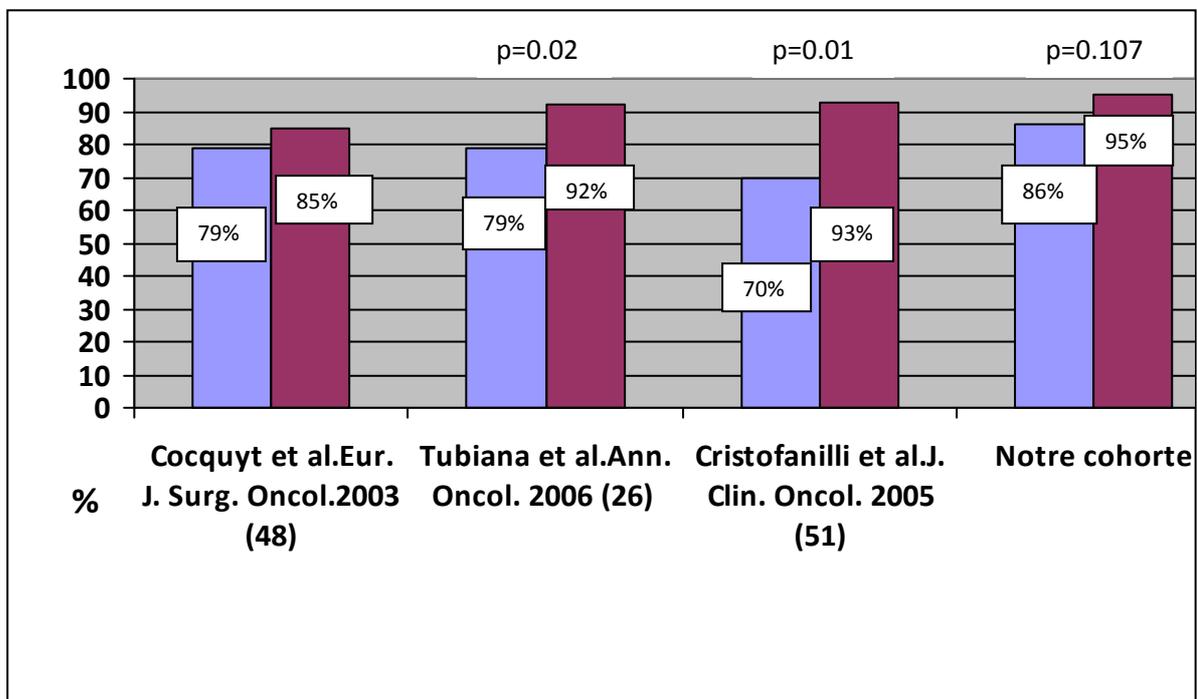
Les résultats des survies globales à 5 ans pour des patientes traitées par CTNA et présentant des tumeurs mammaires de type CCI et CLI dans la littérature sont représentés par la figure 7.

Deux études rétrospectives Cocquyt et al. et Bollet et al. ne montraient pas de différence significative en terme de survie globale entre les patientes présentant un CCI et celles présentant un CLI. Cocquyt et al. ont mené la plus petite étude rétrospective avec 135 patientes dont 26 avec un CLI. Bollet et al. dans une série rétrospective de 750 patientes avec des tumeurs mammaires stades II/III ayant bénéficié d'une CTNA (à base d'anthracyclines) ont trouvé une survie globale à 10 ans à 72% et à 65% ($p=0.44$) respectivement pour les patientes présentant un CLI et un CCI.

Cristofanilli et al. et Tubiana et al. ont trouvé une survie globale relativement meilleure pour le CCI. Cristofanilli et al. dans une étude rétrospective incluant 1034 patientes avec des tumeurs mammaires de stades II/III ayant bénéficié d'une CTNA (à base d'anthracyclines et/ou taxanes) ont noté une différence significative ($p=0.001$) en terme de survies globales après CTNA entre CCI et CLI. Tubiana et al. dans une étude rétrospective

incluant 850 patientes avec des tumeurs mammaires dont les T4 et tumeurs inflammatoires ayant bénéficié d'une CTNA (à base d'anthracyclines) ont aussi noté une différence significative ($p=0.02$) en terme de survies globales après CTNA entre CCI et CLI en faveur du CLI.

Figure 7: Taux de survies globales après chimiothérapie néo adjuvante et en cas de CCI et de CLI dans la littérature à 5 ans



Survie sans récurrence

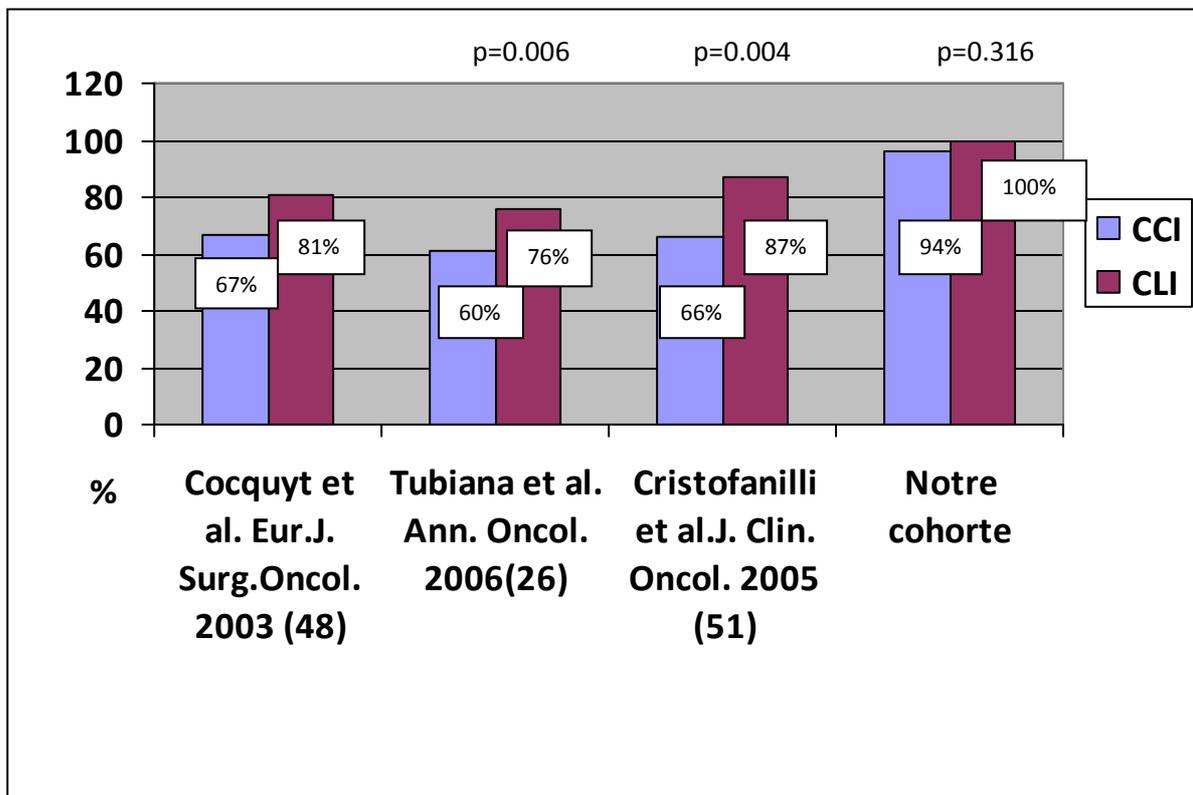
Au sein de notre cohorte, on ne notait pas de différence significative en terme de survie sans récurrence loco régionale pour les patientes présentant un CLI après CTNA par rapport aux patientes présentant un CCI ($p=0.316$).

Les résultats des survies sans récurrence à 5 ans pour des patientes traitées par CTNA et présentant des tumeurs mammaires de type CCI et CLI sont représentés par la figure 8.

Deux études rétrospectives Cocquyt et al. et Bollet et al. ne montraient pas de différence significative en terme de survie globale entre les patientes présentant un CCI et celles présentant un CLI. Bollet et al. ont trouvé une survie sans récurrence à 10 ans respectivement à 73% et à 75% ($p=0.9$)^{27,48}.

Cristofanilli et al. et Tubiana et al. ont trouvé une différence significative en terme de survie sans récurrence entre les patientes présentant un CCI et celles présentant un CLI en faveur du CLI^{26,49}.

Figure 8: Taux de survies sans récurrence après chimiothérapie néo adjuvante et en cas de CCI et de CLI dans la littérature à 5 ans



- **Survie globale et réponse pathologique complète**

Dans notre cohorte, on notait une discordance entre une pCR nulle et une survie globale sinon meilleure, au moins non différente pour le CLI par rapport au CCI. Cela laisse à penser qu'il n'y aurait pas de corrélation entre la survie globale et la pCR pour les patientes présentant un CLI.

Plusieurs études prospectives ont montré une bonne corrélation entre la pCR et la survie^{38,52}.

Ces études n'étudiaient pas spécifiquement le CLI et les tumeurs les plus fréquentes étaient des CCI.

6. Profil biologique moléculaire plus que le type histologique

Le CLI a un profil immunohistochimique différent par rapport au CCI : le CLI est le plus souvent de grade SBR II, sur exprimant le récepteur aux oestrogènes, et ne sur exprimant pas la protéine Her 2^{3,12,26,49,52}.

Même pour des tumeurs mammaires présentant les mêmes caractéristiques immuno histochimiques, le pronostic diffère parfois. On explique un comportement clinique et un pronostic différents pour des tumeurs mammaires de même profil immuno histochimique, par des différences moléculaires. Perou et Sorlie ont proposé une nouvelle classification des tumeurs mammaires basée sur la signature de l'expression de plusieurs gènes présents dans

les tumeurs mammaires. Ils ont défini 5 sous-types moléculaires de tumeurs mammaires: Luminal-A, Luminal-B, Basal-like, Normal-like, et Erb-2+⁵³.

Les sous-types moléculaires de tumeurs mammaires sont résumés dans la figure 9.

Les sous-types Luminal A et B surexpriment les récepteurs aux oestrogènes. Le sous type Luminal A surexprime les récepteurs à la progestérone contrairement au sous-type Luminal B.

Le sous-type Erb2+ correspond à des tumeurs surexprimant la protéine Her 2.

Le sous-type Basal-like correspond à une hypo-expression des récepteurs hormonaux et de la protéine Her2. Il faut tout de même noter qu'il serait facile de faire l'amalgame entre l'expression phénotypique et l'expression génique. Ainsi, toutes les tumeurs dites « triple-négatives » ne sont pas Basal-like et inversement⁵⁴.

Le sous-type Normal-like présente un problème d'individualisation, il serait proche du tissu mammaire normal, il est plus proche du sous-type Basal-like que du sous-type Luminal.

La distribution relative des sous-types moléculaires au sein des tumeurs mammaires est résumée par le tableau 19.

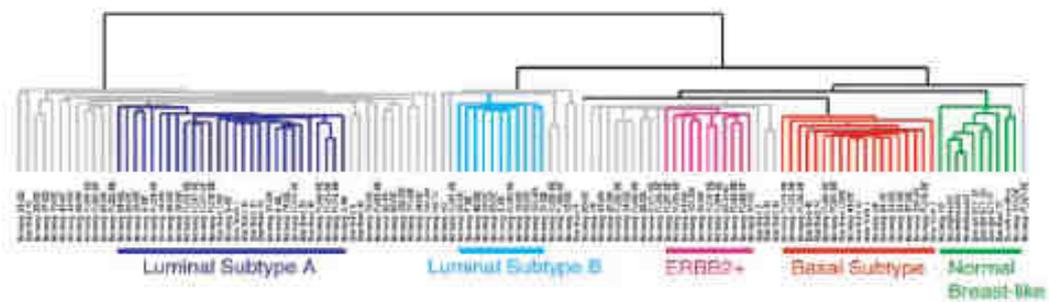
Tableau 11: Distribution des sous-types moléculaires au sein des tumeurs mammaires

	Basal	Erb-2	Luminal A Luminal B	Normal
Distribution	15%	20%	65-70%	3-5%

La classification de Perou et Sorlie cherche à mieux caractériser les différents types de tumeurs mammaires selon leur expression génique afin de mieux apprécier leur pronostic, de mieux cibler les différentes thérapies.

Weigelt et al. ont montré que le CLI peut correspondre à tous les sous- types moléculaires. Néanmoins, le CLI typique est plus fréquemment de type Luminal. La forme variante pléomorphe du CLI serait en faveur du sous type Her 2 ⁵⁵.

Figure 9: Classification des tumeurs mammaires en sous types moléculaires dite de Perou et Sorlie ¹⁰



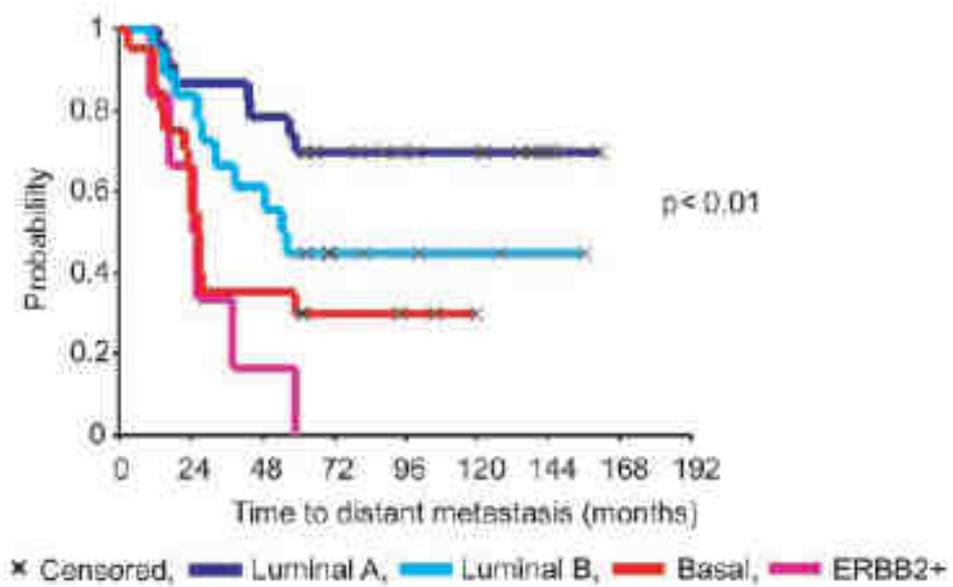
Tirée de Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al Repeated observation of breast tumor subtypes independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003

Les différents sous-types répondent à des pronostics différents comme le montrent leurs courbes de survie respectives¹⁰.

Les courbes de survie sans métastase des patientes tirées de la série de Van't Veer et al selon la classification de Perou et Sorlie des tumeurs mammaires en sous-types moléculaires sont représentées par la figure 10.

On note la différence significative entre ces 4 courbes de survie sans métastase en fonction des sous- types moléculaires. Le sous-type Luminal A s'avère être de meilleur pronostic et le sous-type Erb-2 s'avère être de pronostic péjoratif^{10,53}.

Figure 10: Courbes de survie sans métastase selon la classification moléculaire selon Van't Veer¹⁰



D'après Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al Repeated observation of breast tumor subtypes independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003

Les courbes de survie globale des patientes selon la classification de Perou et Sorlie des tumeurs mammaires en sous-types moléculaires sont représentées par la figure 11.

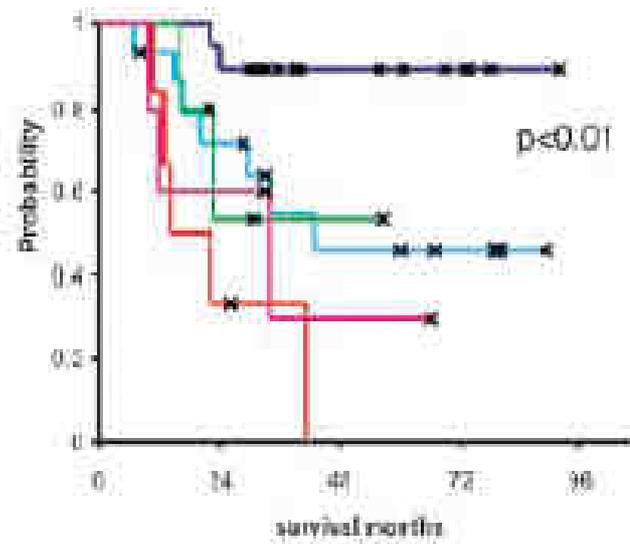
On note la différence significative entre ces 4 courbes de survie globale en fonction des sous- types moléculaires. Le sous-type Luminal A s'avère être de meilleur pronostic et le sous-type Basal-Like être de pronostic péjoratif.

Des auteurs se sont intéressés à la chimiosensibilité respective de chaque sous-type moléculaire. Rouzier et al ont mené une étude prospective réalisée au MD Anderson incluant 82 patientes présentant des tumeurs mammaires de stade avancé et ayant bénéficié d'une CTNA associant anthracyclines et taxanes⁵⁶. Une biopsie de la tumeur mammaire était prélevée pour l'analyse génique avant le début de la CTNA. Les sous-types Basal-like et Erb-2 ont présenté les meilleurs taux de pCR 45% chacun. Les sous-types Luminal ont présenté un taux de pCR à 6% [95%IC, 1-21]. Aucune tumeur de sous-type Normal- like n'a présenté de pCR⁵⁶.

Goldstein et al ont inclus 68 patientes présentant des tumeurs mammaires de stade II- III et ayant bénéficié de CTNA .Onze patientes étaient considérées comme porteuses d'un CLI. Après révision anatomopathologique, seules 4 répondaient aux critères de CLI pur. De façon globale, une pCR était observée pour 41% des patientes (28/68). Aucune pCR n'était observée parmi les 4 patientes présentant de CLI qui étaient toutes classées Luminal A.

L'avenir serait à cette classification moléculaire des tumeurs en terme pronostic et prédictif de réponse aux traitements. En pratique courante, la classification de Perou et Sorlie n'est pas encore applicable, car elle est associée à un surcoût non négligeable.

Figure 11: Courbes de survie globale selon la classification moléculaire⁵⁷



(A) Censored. — Lum A, — Lum B-C, — Her2-Pos, — Basal, — ERBB2+

D'après Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al, Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001

7. Intérêt de l'hormonothérapie en cas de CLI en situation néo adjuvante ?

L'intérêt de l'hormonothérapie adjuvante a été démontré en cas de tumeurs mammaires sur exprimant les récepteurs hormonaux⁵⁸. L'hormonothérapie adjuvante permet de réduire le risque de récurrence loco-régionale de 34% et de décès de 24% chez les femmes de moins de 50 ans avec une prise de Tamoxifène pendant 5 ans. Chez les femmes ménopausées, trois essais randomisés ont validé l'intérêt de l'anti-aromatase seul par rapport au Tamoxifène seul (coates, coombes, atac).

Le profil immuno histochimique du CLI détermine une tumeur mammaire sur exprimant les récepteurs hormonaux de façon quasi- systématique. De ce fait, les patientes présentant un CLI bénéficient généralement d'une hormonothérapie.

Le CLI présente une mauvaise réponse à la CTNA. Le CLI pose la question de l'intérêt de l'hormonothérapie en situation néo adjuvante (HTNA).

Aucune étude traitant de l'HTNA ne spécifie le type histologique des tumeurs mammaires (CCI ou CLI ou autres).

Actuellement, l'HTNA est une option thérapeutique pouvant être indiquée chez les patientes ménopausées, présentant des tumeurs sur exprimant les récepteurs hormonaux, inaptes à recevoir de la CTNA⁵⁹. Le principal objectif de l'HTNA est de diminuer la taille tumorale permettant de réaliser un traitement chirurgical conservateur chez des patientes pour lesquelles un traitement chirurgical conservateur n'était pas envisageable au préalable⁶⁰.

Milla-Santos et al. ont précisé la pCR après HTNA⁶¹. Soixante-quatorze patientes présentant des tumeurs mammaires localement avancées (de stade III) sur exprimant les récepteurs hormonaux ont bénéficié d'une HTNA à type d'anastrozole quotidiennement pendant 3 mois. En cas de réponse clinique complète ou partielle, une chirurgie à type de mastectomie était réalisée. En l'absence de réponse clinique, les patientes bénéficiaient de radiothérapie. Une réponse clinique (partielle ou complète) a été obtenue pour 83% (61/83) des patientes. Ces 61 patientes ont bénéficié d'une mastectomie. Une pCR a été obtenue pour 23% (14/63) des patientes. Le type histologique des tumeurs mammaires n'était pas précisé dans cette étude.

Le type d'HTNA a également été étudié. Ainsi une méta-analyse regroupant 4 études randomisées et 1160 patientes comparait un anti-aromatase de 3^{ème} génération (anastrozole ou létrozole ou exemestane) au Tamoxifène en situation néo-adjuvante pendant 3 ou 4 mois. Le taux de conservation mammaire en cas d'anti-aromatase de 3^{ème} génération était significativement meilleur par rapport au groupe Tamoxifène RR= 1.36; [95% CI, 1.16–1.59]; ($p < 0.001$)⁶².

En pratique clinique, l'HTNA est peu usitée en cas de CLI. Des études randomisées manquent.

F. Conclusion

L'intérêt de la CTNA pour le CLI peut être remis en cause. A défaut et loin d'obtenir une réponse pathologique complète, la CTNA pour le CLI ne permet pas d'obtenir souvent une réduction tumorale suffisante permettant la réalisation d'un traitement chirurgical conservateur. Une patiente présentant un CLI dont la taille amènerait à proposer une mastectomie, devrait être bien informée de la faible probabilité d'une chirurgie conservatrice après CTNA.

Il a déjà été clairement démontré que le traitement chirurgical conservateur répond aux mêmes indications en dehors de toute CTNA pour le CLI et le CCI.

La classification moléculaire des tumeurs mammaires rend obsolète la définition des tumeurs mammaires en type histologique ainsi que les critères pronostics immuno histochimiques validés. La classification moléculaire a pour but de mieux définir les tumeurs mammaires et pourrait permettre à terme de proposer un traitement à la carte à chaque patiente.

G. Références

1. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975;36:1-85.
2. Tavassoli FA, Devilee P, Cancer IA for R on. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC; 2003.
3. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann. Surg.* 2005;242:281-289.
4. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;107:1-14.
5. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003;289:1421-1424.
6. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R149-156.
7. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*. 1996;77:113-120.
8. Fortunato L, Mascaro A, Poccia I, et al. Lobular Breast Cancer: Same Survival and Local Control Compared with Ductal Cancer, but Should Both Be Treated the Same Way? Analysis of an Institutional Database over a 10-Year Period. *Annals of Surgical Oncology*. 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913022>. Consulté novembre 21, 2011.
9. Pestalozzi BC. Portrait of invasive lobular carcinoma of the breast. *Eur. J. Cancer*. 2009;45 Suppl 1:450-451.
10. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003;100:8418-8423.
11. Henderson IC. Breast cancer therapy--the price of success. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:1774-1775.
12. Boughey JC, Wagner J, Garrett BJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular carcinoma may not improve rates of breast conservation. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:1606-1611.
13. Li CI, Anderson BO, Porter P, et al. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer*. 2000;88:2561-2569.
14. Hing E, Brett KM. Changes in U.S. prescribing patterns of menopausal hormone therapy, 2001-2003. *Obstet Gynecol.* 2006;108:33-40.

15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-3253.
17. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greenberg ER. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int. J. Cancer*. 2003;106:961-964.
18. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65-79 years of age. *Int. J. Cancer*. 2003;107:647-651.
19. Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, et al. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology*. 1992;185:705-708.
20. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology*. 1991;178:149-154.
21. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:957-960.
22. Mann RM. The effectiveness of MR imaging in the assessment of invasive lobular carcinoma of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2010;18:259-276, ix.
23. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am. J. Pathol*. 1941;17:491-496.3.
24. Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ. Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2005;17:499-508.
25. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann. Surg*. 1995;222:549-559; discussion 559-561.
26. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann. Oncol*. 2006;17:1228-1233.
27. Bollet MA, Savignoni A, Pierga J-Y, et al. High rates of breast conservation for large ductal and lobular invasive carcinomas combining multimodality strategies. *Br. J. Cancer*. 2008;98:734-741.
28. Paumier A, Sagan C, Campion L, et al. [Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32:529-534.
29. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, et al. Conservative treatment of breast cancer. A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer*. 1977;39:2822-2826.
30. 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;78:1921-1928.

31. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17:1862-1869.
32. 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;1:53-59.
33. De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials.* 1981;4:229-236.
34. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat. Med.* 1996;2:689-692.
35. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs.* 2001;:96-102.
36. Sinclair S, Swain SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer.* 2010;116:2821-2828.
37. Specht J, Gralow JR. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19:222-228.
38. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2672-2685.
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45:228-247.
40. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:868-877.
41. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:5366-5372.
42. Rousseau C, Devillers A, Campone M, et al. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38:1029-1036.
43. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110:2420-2427.
44. Le Guellec S, Perallon R, Alunni J-P, et al. [Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist]. *Ann Pathol.* 2011;31:442-454.
45. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993;16:223-228.

46. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* 1995;180:297-306.
47. Wagner J, Boughey JC, Garrett B, et al. Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *Am. J. Surg.* 2009;198:387-391.
48. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2003;29:361-367.
49. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:41-48.
50. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;124:133-140.
51. Mathieu M-C, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur. J. Cancer.* 2004;40:342-351.
52. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol.* 2007;8:55-62.
53. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
54. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:5367-5374.
55. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J. Pathol.* 2008;216:141-150.
56. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:5678-5685.
57. Sørliie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;98:10869-10874.
58. Anon. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1998;351:1451-1467.
59. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2007;33:48-57.
60. Dixon JM, Anderson TJ, Miller WR. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: a surgical perspective. *Eur. J. Cancer.* 2002;38:2214-2221.
61. Milla-Santos A, Milla L, Calvo N, et al. Anastrozole as neoadjuvant therapy for patients with hormone-dependent, locally-advanced breast cancer. *Anticancer Res.* 2004;24:1315-1318.

62. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009;63:261-266.

NOM : **NORCA**

PRENOM : **Johanne**

Titre de Thèse : Le carcinome lobulaire infiltrant est-il moins chimio sensible que le carcinome canalaire infiltrant en situation néo adjuvante ?

RESUME

La chimiothérapie neo adjuvante n'a pas fait preuve d'efficacité sur le carcinome lobulaire infiltrant du sein. Aucune réponse pathologique complète n'a été observée après chimiothérapie néo adjuvante en cas de carcinome lobulaire infiltrant du sein. Le taux de conservation mammaire après chimiothérapie néo adjuvante et carcinome lobulaire infiltrant du sein était statistiquement plus bas par rapport au carcinome canalaire infiltrant du sein ($p < 10^{-4}$).

Cette différence était liée aux caractéristiques immuno histochimiques de ces deux carcinomes du sein.

A l'avenir, la classification moléculaire des cancers du sein serait plus informative et permettrait un traitement adapté à chaque patiente.

MOTS-CLES

CARCINOME LOBULAIRE INFILTRANT, CHIMIOETHERAPIE NEO-ADJUVANTE