

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 110

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie-Obstétrique

par

Pierre KOUCHNER

né le 6 décembre 1980, à Bagnolet (93)

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2011

LA CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN
Etude rétrospective bi-centrique de 279 patientes

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre LEFRANC

Directeur de thèse : Docteur Eugénie GUILLOT

Table des matières

INTRODUCTION	4
GÉNÉRALITÉS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
ÉPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	5
PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN	6
PLACE ET HISTORIQUE DE LA CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE	7
EVALUATION RADIO-CLINIQUE DE LA REPONSE	11
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE APRES CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE	12
CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE ET GANGLION SENTINELLE	14
CLASSIFICATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE	17
ETUDE RETROSPECTIVE BI-CENTRIQUE DE 279 PATIENTES	18
OBJECTIFS	18
MATERIEL ET METHODES	19
DESCRIPTION DE LA POPULATION	19
MODALITES DU DIAGNOSTIC	20
MODALITES THERAPEUTIQUES	21
ANALYSE STATISTIQUE	24
RESULTATS	26
ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION	26
FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE PATHOLOGIQUE COMPLETE	43
ANALYSE DES ELEMENTS RADIO-CLINIQUES D'EVALUATION DE LA REPONSE	47
FACTEURS INFLUENÇANT LE TRAITEMENT CHIRURGICAL	48
FACTEURS INFLUENÇANT LA SURVIE ET LA RECIDIVE	53
DISCUSSION	58
POPULATION ETUDIEE	58
REPONSE TUMORALE	59
EVALUATION RADIO-CLINIQUE DE LA REPONSE	61
CHIRURGIE ET CONSERVATION MAMMAIRE	64
SURVIE ET RECIDIVE	67

CONCLUSION	71
REFERENCES	72
INDEX DES ABREVIATIONS	82

INTRODUCTION

Historiquement, l'utilisation d'une chimiothérapie première était réservée aux cancers du sein inflammatoires ou localement avancés. Pour ces derniers, on a pu constater dans certains cas une réduction de la taille tumorale qui rendait opérables des cancers qui ne l'étaient pas initialement. L'idée est donc venue logiquement de proposer une chimiothérapie première à des patientes qui présentaient un cancer opérable d'emblée, afin d'augmenter les chances de conservation mammaire. Les études réalisées en ce sens ont montré une survie équivalente et ont ouvert la voie à l'utilisation en pratique courante de la chimiothérapie néoadjuvante.

Cette nouvelle approche a soulevé de nouvelles questions, aussi nombreuses que passionnantes. En effet, les oncologues y ont vu un modèle *in vivo* incomparable pour mesurer l'efficacité des drogues, avec comme objectif la réponse pathologique complète, c'est à dire la disparition microscopique de tout résidu tumoral. D'un point de vue chirurgical, cette situation de réponse complète pose notamment le problème des marges d'exérèse, car si la conservation mammaire est un objectif, elle ne doit pas se faire au dépend du risque de récurrence locale.

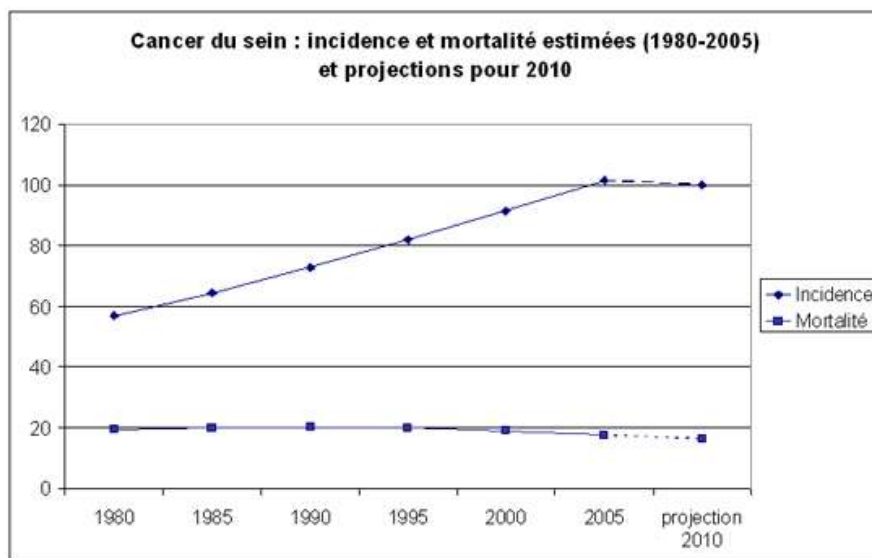
Certaines questions restent ouvertes et constituent des enjeux actuels : quels sont les facteurs prédictifs de la réponse tumorale et donc de la conservation mammaire, et peut-on ainsi « affiner » les indications de chimiothérapie néoadjuvante ? Quel est le meilleur moyen d'évaluer le résidu tumoral avant la chirurgie ? Quelle est la place de l'oncoplastie, de la technique du ganglion sentinelle ?

L'objectif de ce travail est d'essayer de répondre à certaines de ces interrogations et de faire une revue de la littérature afin d'améliorer nos connaissances de la maladie et de pouvoir apporter la meilleure information et les meilleures options thérapeutiques aux patientes.

GÉNÉRALITÉS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Épidémiologie et facteurs pronostiques

Avec 52 588 nouveaux cas et 11 289 décès estimés en France en 2010 (1), le cancer du sein est le premier cancer de la femme et le deuxième de tous les cancers (après le cancer de prostate). Son incidence, estimée à 100 cas pour 100 000 femmes en 2010, a régulièrement augmenté (en moyenne de 2,4% par an entre 1980 et 2005) mais semble se stabiliser depuis 5 ans, probablement en raison de la diminution de la prescription de traitement hormonal de la ménopause. La mortalité (estimée à 16,2 pour 100 000 personnes) est restée stable depuis 1980 et amorce même un infléchissement depuis une dizaine d'années, grâce à l'amélioration de la prise en charge et aux progrès thérapeutiques. La survie à 5 ans tous stades confondus est de 85% (2), et peut dépasser 90% lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade précoce (3).



Les facteurs pronostiques sont le stade tumoral selon la classification TNM, l'âge au diagnostic, l'envahissement ganglionnaire, le type histologique, l'existence de récepteurs hormonaux et le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson, modifié par Elston et Ellis (déterminé selon le degré de différenciation, le pléomorphisme nucléaire et le nombre de mitoses) (4,5). D'autres éléments pronostiques ont été plus récemment mis en évidence, tels que la surexpression du gène *CerbB2*, l'existence d'emboles lymphatiques et vasculaires, les marqueurs de prolifération (index mitotique, Ki-67, phase S) et les marqueurs de l'environnement tumoral (uPA/PAI-1). Enfin, la recherche actuelle se porte sur les marqueurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie s'appuyant sur les signatures génétiques.

Prise en charge des cancers du sein

La prise en charge des cancers du sein invasifs repose sur la chirurgie, la radiothérapie externe, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapeutiques ciblées. Le choix de ces différents éléments de l'arsenal thérapeutique dépend des caractéristiques cliniques et biologiques de chaque patiente et de sa maladie, et les décisions doivent être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Selon l'indication, qui est principalement liée au rapport du volume tumoral sur le volume mammaire, le traitement chirurgical peut être radical (par mastectomie) ou conservateur. Les indications de traitement conservateur se sont aujourd'hui élargies, notamment grâce à l'apparition des techniques d'oncoplastie qui permettent l'exérèse d'un volume tumoral plus important avec un meilleur résultat esthétique. La méta-analyse de Jatoi (6) ne retrouvait pas de différence en termes de survie globale entre traitement conservateur ou radical, mais une augmentation du risque de récurrence locorégionale en cas de chirurgie conservatrice (odds ratio [OR], 1,561; intervalle de confiance à 95% [IC], 1,289-1,890; $p < 0,001$)

La radiothérapie de la glande mammaire est systématique en cas de traitement conservateur et réduit significativement le risque de récurrence locorégionale, elle est le plus souvent associée à une surimpression du lit tumoral (7). En cas de chirurgie radicale, l'indication d'une irradiation de la paroi dépend des facteurs de risque de récurrence. De même, une radiothérapie des aires ganglionnaires peut être proposée, dont les modalités dépendent du type d'envahissement ganglionnaire et de la localisation tumorale (8,9).

L'indication de chimiothérapie repose sur la présence de facteurs de risque de récurrence, et sur le bénéfice attendu d'un tel traitement. La conférence de St Gallen propose une mise à jour régulière de ces critères qui sont actuellement un haut grade histologique, un indice de prolifération élevé (Ki-67), des récepteurs hormonaux négatifs, un statut HER2 positif, ou une lésion de type « Triple négatif » (10,11). La décision de proposer une chimiothérapie peut également être orientée par le calcul du bénéfice attendu sur la survie sans maladie à l'aide du site « Adjuvant ! Online » (12). Actuellement, les drogues majeures utilisées dans le traitement du cancer du sein sont les anthracyclines et les taxanes.

Chez les patientes porteuses d'une tumeur qui exprime les récepteurs aux estrogènes, la prescription d'une hormonothérapie orale pendant cinq ans diminue le risque de récurrence et augmente la survie (13). Les patientes non ménopausées sont traitées par le tamoxifène et les patientes ménopausées par un inhibiteur de l'aromatase.

Enfin, le trastuzumab est un inhibiteur spécifique du récepteur à l'EGF HER2 qui est indiqué chez les patientes dont la tumeur surexprime ce récepteur, et qui a montré une amélioration de la survie globale de 33% (14).

Place et historique de la chimiothérapie néoadjuvante

Etudes préliminaires : tumeurs non opérables

Historiquement, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante, a tout d'abord été proposée dans les années 1970 aux cancers du sein qui n'étaient pas opérables. Il s'agissait des formes de tumeurs inflammatoires (T4d) (15), et des tumeurs localement avancées non résecables (T4 et/ou N3) (16). Plusieurs études réalisées chez des patientes porteuses de cancer du sein localement avancé ont alors montré une amélioration de l'opérabilité, mais suggéraient également un bénéfice sur la survie (17–22). La chimiothérapie néoadjuvante s'est donc progressivement imposée comme un standard dans les cancers non métastatiques initialement non opérables.

Premières études dans le cancer du sein opérable

L'idée d'employer la chimiothérapie néoadjuvante dans les tumeurs opérables répondait à un objectif théorique triple :

- traiter précocement la maladie micrométastatique
- obtenir une réduction de la taille tumorale compatible avec une chirurgie conservatrice (« *down-staging* »)
- évaluer *in vivo* la réponse au traitement afin d'identifier les facteurs prédictifs et d'adapter les stratégies thérapeutiques (« *tailoring* »)

L'une des premières études randomisée qui comparait les traitements pré et post opératoires fut conduite par Powles en 1995 (23). Deux-cent douze patientes étaient randomisées pour recevoir quatre cycles de chimiothérapie néoadjuvante suivis d'une chirurgie et de quatre cycles adjuvants versus huit cycles postopératoires. Les résultats retrouvaient une amélioration du taux de conservation mammaire dans le groupe néoadjuvant (87% vs 72% ; $p < 0,005$) et le taux de réponse pathologique complète (pCR) était de 10%. Il n'y avait pas de différence de survie globale et sans récurrence entre les deux groupes, et les taux de récurrence locorégionale étaient similaires.

En 1998, Bonadonna publiait les résultats de deux études non randomisées portant sur 536 patientes soumises à une chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs opérables de plus de 25 millimètres (24). Il rapportait un taux de conservation mammaire de 85% et un taux de pCR de 3%.

Premières études de phase III avec anthracyclines néoadjuvantes : le NSABP B-18 et l'EORTC 10902

Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a réalisé une vaste étude randomisée (1 523 patientes) qui comparait l'administration en néoadjuvant ou en adjuvant d'un schéma de chimiothérapie avec 4 cycles de doxorubicine et cyclophosphamide (AC) (25). Les taux de réponse clinique complète (cCR) et de pCR rapportés étaient respectivement de 36% et 12%, et il y avait une diminution de 37% de l'envahissement ganglionnaire chez les patientes traitées en néoadjuvant. Dans ce groupe, il y avait 12% de plus de traitements conservateurs (68% vs 60% ; $p=0,001$). Notamment, l'augmentation de la conservation mammaire était de 175% si la tumeur initiale mesurait plus de 5 centimètres. Là encore et après 16 ans de suivi, il n'existait pas de différence de survie globale et sans récurrence entre les deux groupes, mais une tendance non significative à l'augmentation du risque de récurrence locorégionale en cas de chimiothérapie néoadjuvante (13% vs 10% ; $p=0,21$) (26). Il existait par ailleurs une tendance à ce que les patientes de moins de 50 ans tirent plus de bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a conduit en 2001 un essai similaire comportant 698 patientes avec un suivi médian de 56 mois, soumises à un régime de 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (FEC) (27). Les taux de cCR et de pCR étaient respectivement de 6,6% et de 4% et, comme pour le NSABP B-18, le nombre de malades sans atteinte ganglionnaire était supérieur dans le groupe néoadjuvant (38% vs 35%). Dans ce groupe, 23% des patientes initialement prévues pour une mastectomie ont pu bénéficier d'une chirurgie conservatrice. On ne retrouvait toujours pas de différence de survie globale (82% vs 84% ; $p=0,38$) ou sans récurrence (65% vs 70% ; $p=0,27$), et il n'y avait pas non plus de différence de récurrence locorégionale.

L'apport des taxanes : NSABP B-27, ECTO et GEPARDUO

L'étude NSABP B-27 est un essai randomisé de plus de 2 400 malades répartis en trois bras visant à évaluer l'intérêt du docetaxel en néoadjuvant (28): le premier bras recevait 4 cycles d'AC suivis de la chirurgie, le second quatre cycles d'AC et quatre de docetaxel suivis de la chirurgie et dans le troisième bras, la chirurgie était réalisée entre les cycles d'AC et ceux de docetaxel. L'ajout des taxanes en néoadjuvant, comparé aux anthracyclines seules, permettait de multiplier par 2 le taux de pCR (26,1% vs 13,7% ; $p<0,001$), et de diminuer le taux d'envahissement ganglionnaire (50,8% vs 58,2% ; $p<0,001$). Cependant, le taux de conservation mammaire était similaire dans les trois bras. De même, et bien que le taux de réponse complète soit supérieur dans le groupe docetaxel, il n'y avait pas de différence significative en terme de survies globale et sans récurrence.

En 2005, l'étude de l'European Cooperative Trial in Operable (ECTO) Breast Cancer (1 355 patientes) comparait une chimiothérapie préopératoire à base de doxorubicine et de paclitaxel (AP) avec différents régimes de chimiothérapie adjuvante (29). Le taux de pCR était de 23% et le taux de conservation mammaire était supérieur dans le groupe néoadjuvant (65% vs 34% ; $p < 0,001$)

Enfin, l'étude du German Preoperative Adriamycin Docetaxel Trial (Gepar-DUO) a comparé en 2005 une combinaison doxorubicine-docetaxel (AD) avec son utilisation en séquentiel (AC → D) chez 913 malades (30). Les taux de pCR et de conservation mammaire étaient meilleurs dans le groupe séquentiel (respectivement 14,3% vs 7% ; $p < 0,001$ et 63,4% vs 58,1% ; $p = 0,05$). Ceci pouvait s'expliquer par des doses et un nombre de drogues plus élevés dans le groupe séquentiel.

Synthèse : la méta-analyse de Mieog

Cette méta-analyse réalisée en 2007 fait la synthèse de 14 études regroupant 5 500 patientes au total (31). Les éléments suivants en ressortent :

- 10 études (4620 patientes) étudient la survie globale et ne retrouvent aucune différence lorsque la chimiothérapie est réalisée en néoadjuvant
- 11 études (5041 patientes) évaluent le taux de récurrence locorégionale. Après exclusion de 3 de ces études dans lesquelles les patientes n'étaient pas opérées, il n'existait pas de différence significative entre la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante (OR=1,12 ; IC= [0,92 ; 1,37]), cependant les résultats variaient de 2 à 24%
- 10 études (5292 patientes) montrent une augmentation du taux de conservation mammaire avec la chimiothérapie néoadjuvante (25% de *down-staging*)
- 4 études (1290 patientes) montraient une corrélation entre la pCR et la survie.
- 4 études (2799 patientes) notaient une diminution des complications infectieuses en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

Adaptation du traitement à la réponse tumorale – le tailoring

L'essai d'Aberdeen réalisé par Smith et Heys en 2002, visait à déterminer si une mauvaise réponse tumorale précoce à la chimiothérapie néoadjuvante était un argument pour un changement de traitement (32,33). Dans cet essai, les 162 patientes recevaient d'abord 4 cycles d'anthracyclines, puis la réponse tumorale était évaluée. Les patientes non-répondeuses recevaient alors 4 cycles de docetaxel et les répondeuses étaient randomisées pour recevoir 4 cycles de docetaxel ou poursuivre par 4 autres cycles d'anthracyclines. A l'issue de ce travail, on constate que les patientes qui avaient reçu des taxanes avaient de meilleurs résultats en terme de pCR (31% vs 15% ; $p = 0,06$), de conservation mammaire (67% vs 48% ; $p < 0,01$) et de survie globale (au suivi médian de 65 mois, 93% vs 78% ; $p = 0,04$). Parmi les

patientes qui n'avaient pas répondu aux anthracyclines, seules 47% avaient une réponse clinique au docetaxel. Ces résultats confirment l'intérêt des taxanes en situation néoadjuvante et suggèrent que la réponse précoce ne peut pas être utilisée pour adapter la poursuite de la stratégie thérapeutique.

De même, l'étude GEPAR-TRIO (286 patientes) suivait un schéma similaire avec évaluation de la réponse après deux cycles de docetaxel + AC (TAC), poursuite par 4 cycles identiques en cas de réponse, et randomisation en cas de non réponse entre la poursuite au même régime ou une chimiothérapie orale par vinorelbine + capecitabine (NX) (34). Parmi les patientes non répondeuses, il n'existait pas de différence significative de la pCR entre les deux groupes (7,3% pour TAC vs 3,1% pour NX), confirmant les données de l'étude d'Aberdeen. En revanche, l'existence d'une réponse précoce à 2 cycles était prédictive de réponse pathologique complète (avec obtention d'une pCR dans 22,6% des cas en cas de réponse précoce versus 7,3% dans le cas contraire)

Apports du trastuzumab en situation néoadjuvante

A partir de 2003, les travaux de Van Pelt ont montré un bénéfice du trastuzumab en situation néoadjuvante chez les patientes porteuses d'un cancer localement avancé ou métastatique qui surexprimait CerbB2 (35). Dès lors, en 2005, les premiers essais d'application au cancer opérable ont été réalisés, avec notamment l'étude de Buzdar sur 42 patientes (36,37) qui montrait une amélioration spectaculaire de la pCR dans le bras qui recevait le trastuzumab (65,2% vs 26% ; $p=0,016$).

De même, Gianni a réalisé l'étude NOAH (Neoadjuvant Herceptin), conduite de 2007 à 2010 sur 228 patientes porteuses d'une tumeur HER2 positive et soumises à un régime de chimiothérapie comportant doxorubicine et paclitaxel, associés ou non au trastuzumab (38). Le taux de pCR était également amélioré par le trastuzumab (43% vs 23% ; $p=0,002$), ainsi que la survie sans progression avec un hazard ratio (HR) à 0,59 (CI = [0,38 – 0,90] ; $p=0,013$). Ces travaux soulevaient également la question de la toxicité cardiaque de l'association trastuzumab-anthracyclines.

Des travaux sont en cours afin d'évaluer l'efficacité en situation néoadjuvante des nouvelles molécules de thérapie ciblée telles que le lapatinib (Tyverb®) ou le bevacizumab (Avastin®). Ainsi, les premiers résultats de l'étude Neo-ALTTO qui teste l'utilisation néoadjuvante combinée du trastuzumab et du lapatinib, présentés en décembre 2010 au congrès de San Antonio, mettent en évidence une potentialisation de ces deux molécules sur la pCR avec un taux de 51,3% versus 29,5% lorsque le trastuzumab est utilisé seul ($p=0,0001$), au prix cependant d'une toxicité digestive notable. Enfin, les résultats de l'étude GEPAR-QUINTO, qui teste l'intérêt individuel du bevacizumab, du lapatinib et de l'everolimus en situation néoadjuvante, sont attendus prochainement (39).

Evaluation radio-clinique de la réponse

Evaluation de la réponse radiologique

A la fin de la chimiothérapie et parfois en cours de traitement, une réévaluation du volume tumoral et de la réponse est nécessaire afin de déterminer quel sera le traitement chirurgical. Comme on l'a vu ci-dessus l'examen clinique seul ne suffit pas à prédire la réponse, et le bilan doit être complété par une imagerie adaptée. Dans le but d'évaluer la réponse de façon reproductible et universellement compréhensible, 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 (40). Seules les lésions dites « mesurables », c'est à dire d'au moins 20 mm de grand axe, sont prises en compte, avec un maximum de 2 cibles par organe. Le tableau 1 décrit les différents types de réponse radiologique.

TABLEAU 1 : CRITERES RECIST 1.1

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

Repérage radiologique de la lésion

La réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante 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.

Dans l'étude d'Edeiken en 1999, un clip métallique de repérage était mis en place chez 49 patientes porteuses d'une lésion visible à l'échographie et soumises à une chimiothérapie néoadjuvante (41). A la fin du traitement, 82% des lésions étaient non palpables (contre 39% initialement) et dans 47% des cas, le clip était la seule preuve de la localisation tumorale.

Une étude plus récente par Oh en 2007 compare le devenir de deux groupes selon qu'ils ont bénéficié ou non de la mise en place d'un clip (42). Le taux de survie sans récurrence locale à 5 ans est de 98,6% avec clip versus 91,7% sans clip ($p=0,02$). L'analyse multivariée retrouve un risque relatif non significatif de récurrence locale de 3,69 (IC = [0,84 – 16,16] ; $p=0,083$), suggérant que cette technique permet, en ciblant mieux l'exérèse chirurgicale, d'améliorer le contrôle local.

Prise en charge chirurgicale après chimiothérapie néoadjuvante

Marges d'exérèse

L'enjeu de la chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante est constitué par l'obtention de marges d'exérèse saines. En effet, si la préoccupation esthétique de la conservation mammaire est le but du traitement préopératoire, l'objectif premier reste l'efficacité carcinologique. La difficulté réside dans le fait que le geste chirurgical doit rester en dehors d'une tumeur initiale, qui n'est en général plus palpable en fin de traitement. La présence de cellules tumorales au niveau des berges, en plus d'induire une morbidité liée à la reprise chirurgicale, est associée à une augmentation du simple au double du taux de récurrence locale.

Soucy a publié en 2008 une série de 478 patientes comparant les marges d'exérèse chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ou par chirurgie première (43). Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les deux groupes (21% pour la CNA vs 18% ; $p=0,52$). Les facteurs qui étaient statistiquement associés à l'atteinte des berges étaient le type lobulaire et la présence de récepteurs hormonaux.

Place de l'oncoplastie

La chirurgie oncoplastique emprunte des techniques à la chirurgie plastique qui sont appliquées à la chirurgie carcinologique afin d'obtenir un meilleur résultat esthétique pour un volume d'exérèse plus important. Sa place dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein par chimiothérapie néoadjuvante a fait l'objet de très peu de publications.

Dans l'étude de Regaño sur 23 traitements oncoplastiques post chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs T2 et T3, 100% des marges d'exérèse étaient satisfaisantes et aucune patiente n'a eu de chirurgie complémentaire (44). Cependant 20 des 23 patientes de l'étude avaient eu une exérèse telle qu'elle justifiait la réalisation d'un lambeau de grand dorsal de recouvrement partiel.

Bong a réalisé une étude de chirurgie oncoplastique sur 135 patientes dont 35 avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante (45). Dans ce travail, 22% des marges étaient insuffisantes nécessitant une reprise du lit tumoral chez 2/3 des patientes, et 11 patientes ont eu un traitement définitif par mastectomie. La chimiothérapie néoadjuvante était retrouvée en analyse univariée comme facteur de risque de marges insuffisantes. Ainsi sur les 8 patientes traitées par oncoplastie après chimiothérapie néoadjuvante pour des tumeurs T3, 5 (62,5%) avaient une exérèse insuffisante, probablement liée à une mauvaise évaluation de la réponse tumorale

Reconstruction mammaire

Théoriquement, la chimiothérapie ne constitue pas une contre-indication à une reconstruction immédiate chez les patientes qui relèvent d'une indication de mastectomie, et plusieurs études ont été réalisées en ce sens. Elles montrent que la reconstruction mammaire immédiate par tissu autologue reste sûre, ne retarde pas le traitement adjuvant, et n'augmente pas le risque de récurrence locale ou de retard au diagnostic d'une telle évolution (46–48). Cependant, cette stratégie thérapeutique peut compromettre la qualité de la radiothérapie postopératoire (49). L'irradiation, qui est plus probablement indiquée chez ces patientes porteuses de cancers avancés, peut, aussi bien en cas de reconstruction par prothèse que par tissu prothétique, induire une rétraction capsulaire comme une détérioration du lambeau.

Chimiothérapie néoadjuvante et ganglion sentinelle

Classiquement, la prise en charge ganglionnaire proposée après chimiothérapie néoadjuvante est un curage ganglionnaire des deux premiers étages de Berg, compte tenu de la taille initiale de la tumeur. Cependant, il a été montré que même pour des tumeurs de plus de 3 cm, la recherche du ganglion sentinelle en situation de chirurgie première conservait un excellent taux de détection (99%) et un faible taux de faux négatifs (3%) (50,51). On peut donc soulever la question de la place et de la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle en situation néoadjuvante. Deux possibilités se présentent alors, selon que l'on réalise la recherche du ganglion sentinelle avant ou après le traitement par chimiothérapie néoadjuvante.

Technique du ganglion sentinelle avant la CNA

L'information sur le statut ganglionnaire peut être connue avant de débiter la chimiothérapie, soit par une simple cytoponction après détection d'un ganglion suspect par une échographie axillaire (52,53), soit par recherche et exérèse du ganglion sentinelle. La faisabilité et la sensibilité de la technique du ganglion sentinelle avant réalisation d'une chimiothérapie ont été testées et semblent satisfaisantes même si les candidates à ce traitement présentent fréquemment des lésions volumineuses (54–56). Cette stratégie comporte l'intérêt de disposer de l'information axillaire avant le début du traitement et les modifications induites par la chimiothérapie, ce qui peut induire des conséquences dans le traitement locorégional adjuvant.

Technique du ganglion sentinelle après la CNA

Comme on l'a vu plus haut, la chimiothérapie préopératoire est susceptible d'induire une réponse ganglionnaire allant jusqu'à la stérilisation du creux axillaire (dans près de 40% des cas pour certains auteurs). Ainsi, si la technique du ganglion sentinelle était fiable et réalisable après une chimiothérapie néoadjuvante, elle permettrait théoriquement d'éviter un curage axillaire chez des patientes qui présentaient initialement un envahissement ganglionnaire. Mais cette hypothèse soulève plusieurs questions : si la réponse ganglionnaire modifie le drainage lymphatique, la technique du ganglion sentinelle est-elle toujours réalisable ? Et peut-on laisser en place des ganglions qui étaient initialement envahis sans s'exposer à une augmentation du risque de récurrence locorégionale ?

Depuis les années 2000, plusieurs études ont donc évalué la faisabilité du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante, dont certains résultats sont présentés dans le tableau 2. Si le taux d'identification, qui variait de 72,2% à 94%, était globalement inférieur à celui habituellement retrouvé avant le début de la chimiothérapie, le taux de faux négatif (de 7,2% à 14%) était satisfaisant.

TABLEAU 2 : EXEMPLES D'ETUDES EVALUANT LE GANGLION SENTINELLE APRES CNA

Etude	Type	N	Méthode de détection	Taux d'identification	Faux Négatifs
Breslin 2000 (57)	Uni-centrique Rétrospectif	51	Bleu +/- radio-isotope	84.3%	12%
Kang 2004 (58)	Uni-centrique Prospectif	54	Bleu + Radio-isotope	72,2%	11,1%
Tausch 2006 (59)	Multicentrique Prospectif	167	Radio-isotope +/- bleu	85%	8%
Kinoshita 2007 (60)	Uni-centrique Prospectif	104	Radio-isotope + bleu	93%	10%
Yu 2007 (61)	Uni-centrique Prospectif	127	Bleu + échographie peropératoire	91.3%	7.2%
Gimbergues 2008 (62)	Uni-centrique Prospectif	129	Radio-isotope	94%	14%
Classe 2008 (GANEA) (63)	Multicentrique Prospective	195	Radio-isotope + bleu	90%	11,5%

Plus particulièrement, certains auteurs se sont intéressés à la technique chez les patientes présentant un envahissement axillaire connu au moment du diagnostic. Shen a réalisé en 2007 une étude sur 69 patientes porteuses de lésions T1-T4, N1-N3 documentées par cytoponction axillaire, chez qui une recherche du ganglion sentinelle était réalisée après CNA (64). L'auteur retrouvait un taux d'identification satisfaisant à 92,8%, mais le taux de faux négatif était significativement augmenté à 25%. Au contraire, Lee la même année a mené une étude similaire sur 238 patientes et retrouvait un taux d'identification diminué (77,6%) après CNA et un taux de faux négatifs satisfaisant avec 5,6% (65). Enfin, Newman retrouvait dans son étude de 54 patientes un taux d'identification de 98% et un taux de faux négatif de 10,7% (66).

Dans l'essai du NSABP B27, 428 patientes ont bénéficié d'une recherche du ganglion sentinelle, bien qu'il ne s'agisse pas de l'objectif principal (67). Les taux de détection variaient de 78% à 89% et les taux de faux négatifs de 8% à 14% selon la technique de détection, avec une supériorité de la technique combinée (radio-isotope + bleu). On constatait également qu'il n'y avait pas de différence significative des taux de faux négatifs selon que les patientes présentaient ou pas un envahissement ganglionnaire clinique initial (7,0% vs 12,4% ; $p=0,51$).

La méta-analyse de Xing en 2006, comportant 1 273 patientes et 21 études, rapportait un taux de détection moyen de 90% et un taux moyen de faux négatifs de 12% (68). La sensibilité moyenne de la technique était de 88% (CI=85%-90%).

Plus récemment l'essai français prospectif multicentrique GANEA, promu par le centre René Gauducheau, a évalué la faisabilité du ganglion sentinelle chez 195 patientes initialement N0 ou N1 cliniques qui avaient une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante (63). Le taux de détection de 90% et le taux de faux négatifs de 11,5% étaient en faveur de la fiabilité de la technique. Les résultats montraient également que les patientes initialement N+ avaient des taux de faux négatifs similaires (9,4% vs 15%, $p=0,66$) mais un taux de détection significativement inférieur (81,5% vs 94,6% ; $p=0,008$), faisant remettre en question la valeur de la technique chez ces patientes.

Pour répondre à cette question, l'essai GANEA 2 actuellement en cours, également prospectif et multicentrique, évalue la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes dont le statut ganglionnaire initial est systématiquement documenté par échographie et cytoponction axillaires. A noter que dans cet essai, les patientes initialement N0 n'ont pour seul geste axillaire après la chimiothérapie que l'exérèse du ganglion sentinelle (sans curage complémentaire). Les résultats de cette étude sont attendus prochainement.

Enfin, on peut signaler que Justine Cagnat, à l'institut Curie, a proposé un score pour cibler une population à faible risque de métastase ganglionnaire après CNA, qui bénéficierait tout particulièrement de la technique du ganglion sentinelle (69). Ce score tenait compte du statut ganglionnaire initial (déterminé par la clinique), de la présence de récepteurs hormonaux, et de la réponse tumorale.

Classifications anatomopathologiques de la réponse histologique

Plusieurs classifications ont été proposées par différentes équipes pour évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie. En France, les deux classifications les plus utilisées sont celles de Chevallier (70) et de Sataloff (71) qui étudient la réponse à la fois au niveau du sein et des ganglions.

La classification de Chevallier présente l'avantage de décrire la situation de réponse complète sur le contingent infiltrant avec persistance de carcinome *in situ*. La classification de Sataloff, qui est la plus utilisée, décrit séparément la réponse au niveau du sein et au niveau ganglionnaire. Elle différencie la situation de ganglion négatif avec ou sans présence d'un effet thérapeutique, introduisant la notion de ganglion « stérilisé ». Les tableaux 3 et 4 présentent ces deux classifications.

TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DE CHEVALLIER

Stade 1	Absence de toute cellule tumorale et de métastase axillaire
Stade 2	Présence de carcinome <i>in situ</i> 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 4 : CLASSIFICATION DE SATALOFF

Tumeur Primaire Mammaire		Ganglions axillaires	
TA	Effet thérapeutique total ou presque total	NA	Evidence d'un 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

ETUDE RETROSPECTIVE BI-CENTRIQUE DE 279 PATIENTES

OBJECTIFS

Actuellement, une chimiothérapie néoadjuvante est proposée aux patientes ayant un cancer du sein non inflammatoire et chez qui la conservation mammaire n'est pas réalisable d'emblée. Cependant, on ne dispose pas actuellement d'assez d'éléments pour connaître *a priori* les chances de réponse tumorale et de conservation mammaire.

Nous avons réalisé une étude rétrospective bi-centrique sur une cohorte de 279 patientes prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante au centre régional de lutte contre le cancer René Gauducheau (Nantes) et au CHU Pitié-Salpêtrière (Paris) pour un cancer du sein. Dans un premier temps, nous avons analysé les caractéristiques de la population et des tumeurs étudiées, les modalités du traitement et les éléments de la réponse histologique afin de les comparer à la littérature.

L'objectif principal était de déterminer quels étaient les facteurs prédictifs de la réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante.

Les objectifs secondaires concernaient la conservation mammaire et la survie. Nous avons cherché à savoir si, parmi les patientes qui présentait avant le traitement les éléments favorables à une conservation mammaire (rapport volume tumoral/volume mammaire suffisant, lésion unique et absence de microcalcifications étendues), certains éléments permettaient de prédire une réponse tumorale suffisante pour un traitement effectivement conservateur.

Enfin, nous avons également souhaité étudier les taux de survie globale, survie sans récurrence, et récurrence locorégionale en fonction de la réponse pathologique mammaire, de la réponse ganglionnaire, du type de chirurgie, du type et du nombre de cures de chimiothérapie.

MATERIEL ET METHODES

Description de la population

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les données de 279 patientes prises en charge à la Pitié-Salpêtrière et au Centre René Gauducheau par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein opérable d'emblée sans conservation mammaire. Le recueil de données s'étendait, pour les patientes de la Pitié-Salpêtrière, de janvier 2001 à janvier 2011 (date de la chirurgie) et, pour les patientes du centre René Gauducheau, de juin 2004 à juillet 2007.

Les antécédents oncologiques, la prise en charge préopératoire (les caractéristiques cliniques, biologiques de la patiente et l'imagerie), le descriptif de la chirurgie, le détail des résultats anatomopathologiques, les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante, les protocoles des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie), les réponses obtenues (clinique, histologique et radiologique) et le suivi des patientes ont été colligées sur une fiche standardisée. Au centre René Gauducheau, le recueil des données a été facilité par l'utilisation du dossier informatisé et de la base de données BERENIS.

Critères d'inclusion

Nous avons retenu les dossiers des patientes porteuses d'un cancer du sein infiltrant prouvé par une biopsie. L'indication de chimiothérapie était décidée en RCP selon les critères de St Gallen (10,11). Un bilan d'extension (radiographie de thorax, échographie hépatique, scintigraphie osseuse ou PET-scan) devait avoir été réalisé pour éliminer une localisation secondaire.

Critères d'exclusion

Étaient exclues les patientes qui présentaient un cancer du sein inflammatoire, métastatique ou une récurrence locale ou locorégionale. Nous avons également éliminé les dossiers des patientes qui avaient reçu une irradiation préopératoire ou une hormonothérapie néoadjuvante.

Modalités du diagnostic

Bilan sénologique

L'ensemble des patientes a bénéficié d'un bilan sénologique comprenant une mammographie bilatérale et une échographie mammaire. L'IRM mammaire n'a pas été réalisée de façon systématique. La taille retenue selon la classification cTNM était la taille mesurée à l'examen clinique avant la biopsie.

Le plus souvent, les patientes ont bénéficié d'un repérage métallique de la lésion (clip ou grain d'argent) avant la mise en place du traitement ou parfois en cours de traitement en cas de réponse importante.

Histologie

Une microbiopsie échoguidée, ou une macrobiopsie stéréotaxique en cas de microcalcifications, était réalisée afin de prouver le diagnostic et connaître les caractéristiques histopathologiques de la maladie. Certaines patientes avaient également une échographie axillaire avec cytoponction ganglionnaire.

Si possible, le diagnostic du type histologique était aidé par la recherche de l'expression de l'e-cadherine. Lorsqu'il était disponible, le grade histologique retenu était celui déterminé par la classification d'Elston et Ellis (5) et l'index mitotique était déterminé par le nombre de mitoses pour dix grands champs (72,73). Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux était de 10%. Le statut HER 2 était considéré comme positif uniquement en cas de marquage fort et intense (+++) en immunohistochimie simple ou, dans les cas douteux (marquage à ++), était confirmé par recherche de la surexpression de CerbB2 par hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) ou à l'argent (SISH).

Modalités thérapeutiques

Protocoles de chimiothérapie

Une majorité de nos patientes a reçu un schéma type 3 à 4 cycles de 5-Fluorouracile (5FU), Epirubicine 100mg/m², Cyclophosphamide (FEC100), suivi de 3 à 4 cycles de docetaxel, les cycles étant espacés de 21 jours.

Cependant, du fait du recueil de données remontant jusqu'en 2001, de protocoles de recherche clinique, ou de problèmes de tolérance, il existait une certaine disparité au sein des protocoles de chimiothérapie reçus par les patientes de cette cohorte :

- variabilité des doses d'anthracyclines (50 à 100 mg/m²)
- épirubicine remplacée par la doxorubicine, absence du 5FU
- docetaxel remplacé par du paclitaxel hebdomadaire
- utilisation concomitante des anthracyclines et des taxanes
- absence de l'une ou l'autre de ces deux familles moléculaires (en général reportée après la chirurgie), ou essai comparatif d'autre molécules

Afin d'étudier l'influence de la chimiothérapie néoadjuvante sur la réponse pathologique, nous avons donc décidé de regrouper les patientes en trois groupes : anthracyclines + taxanes, anthracyclines seules, et taxanes seuls. La répartition de ces groupes dans la population est détaillée au chapitre des résultats.

A noter cependant que, certaines patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante complémentaire (après la chirurgie), les groupes étudiés pour comparer l'influence sur la survie et la récurrence étaient différents et tenaient compte du schéma complet reçu par les patientes.

Les patientes de notre cohorte dont la tumeur surexprimait HER 2 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

Le plus souvent, une évaluation de la réponse était réalisée autour de la dernière cure de chimiothérapie par examen clinique, mammographie, échographie mammaire et si possible IRM. Le type de réponse radiologique était défini par la mesure du plus grand diamètre selon les critères RECIST 1.1, tel que décrit précédemment.

Modalités de la chirurgie

Le geste chirurgical était programmé un mois après la fin de la chimiothérapie. Les modalités de la chirurgie étaient décidées en fonction des résultats de l'évaluation radiologique, et de l'examen clinique réalisé par le chirurgien au décours de la chimiothérapie néoadjuvante. Le traitement chirurgical était soit conservateur (zonectomie, tumorectomie ou quadrantectomie, parfois associée à une technique d'oncoplastie) soit radical (mastectomie selon Patey) en fonction du volume tumoral résiduel par rapport au volume mammaire, de la réponse tumorale, et du désir de la patiente.

Lorsque les berges d'exérèse étaient atteintes sur l'analyse de la pièce opératoire, on réalisait un deuxième geste chirurgical qui pouvait être une reprise des berges ou une mastectomie. L'analyse des données de la chirurgie ne retiendra bien sûr que le traitement réalisé à l'issue de l'éventuel deuxième geste.

Le geste ganglionnaire comportait dans tous les cas un curage axillaire limité aux deux premiers étages de Berg. A noter cependant que les patientes initialement N+ prises en charge à la Pitié avaient également une exploration du 3^{ème} étage de Berg. D'autre part, dans le cadre de l'essai GANEA mis en place au centre René Gauducheau en mars 2003 (63), certaines patientes ont eu une recherche du ganglion sentinelle réalisée en même temps que le curage, pour en évaluer la faisabilité.

Evaluation de la réponse histologique

L'évaluation de la réponse histologique reposait sur la mesure du résidu tumoral. Elle était considérée comme complète lorsqu'il n'y avait plus de reliquat infiltrant.

Nous avons utilisé la classification de Sataloff (71), qui présente l'intérêt 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). L'objectif principal de cette étude correspondait donc au stade TA de Sataloff.

La réponse ganglionnaire était également exprimée selon la classification de Sataloff qui tient compte de l'existence d'une métastase mais également de l'effet thérapeutique, introduisant la notion de ganglion « stérilisé » (stade NA). Nous avons également recensé le nombre de ganglions prélevés dans le curage et lorsqu'ils étaient recherchés, le nombre de ganglions sentinelles. Nous avons précisé le nombre de ganglions métastatiques et lorsqu'il y avait plusieurs ganglions atteints selon des modes différents (cellule isolée, micrométastase, macrométastase) nous avons retenu l'atteinte la plus « sévère ».

Les autres critères histologiques (grade, récepteurs, HER) étaient définis selon les mêmes modalités que pour la biopsie. L'analyse de la pièce opératoire permettait toutefois de préciser la proportion du contingent *in situ* s'il existait, et d'affirmer l'éventuelle multifocalité ou multicentricité.

L'analyse des marges chirurgicales précisait si possible, la plus petite distance à la lésion. Elles étaient considérées comme non saines dès lors que la berge d'exérèse était atteinte par une cellule tumorale (74). Lorsque l'information était disponible, le type d'atteinte était précisé (focale, minime ou étendue).

Modalités de la radiothérapie

La radiothérapie était débutée en général dans le mois qui suivait la chirurgie. En cas de mastectomie, il s'agissait d'une irradiation de la paroi avec exceptionnellement une surimpression de la cicatrice, en cas de traitement conservateur, il s'agissait d'une irradiation du sein avec surimpression systématique du lit tumoral.

Les indications et modalités de l'irradiation ganglionnaire (chaîne mammaire interne, creux sus-claviculaire et/ou creux axillaire) étaient discutées en RCP ou laissées à la discrétion du radiothérapeute.

Les doses délivrées variaient de 45 à 50 Grays réparties en 25 séances, avec une surimpression du lit tumoral pouvant varier de 10 à 20 grays (le plus souvent 15 gy).

Chimiothérapie adjuvante

Certaines patientes ont reçu un complément de chimiothérapie après la chirurgie, soit parce que ce complément avait été initialement prévu (par exemple 4 FEC 100, chirurgie, 4 TXT), soit parce que la réponse était jugée insuffisante. Le nombre total de cures et de drogues était pris en compte dans l'analyse des données de survie et de récurrence.

Hormonothérapie

Pour les patientes qui présentaient une indication, une hormonothérapie était initiée dès la fin de la radiothérapie pour une durée de 5 ans et pouvait être, selon le statut ménopausique, soit du tamoxifène, soit une anti-aromatase soit un schéma séquentiel associant les deux molécules. Certaines jeunes patientes étaient également traitées par un agoniste de la LH-RH pendant deux ans.

Surveillance

La surveillance ultérieure consistait en un examen clinique par le chirurgien à 1 mois, 3 mois et 6 mois puis une surveillance alternée entre le chirurgien et l'oncologue ou le radiothérapeute sous la forme d'un examen clinique tous les 6 mois et un bilan sénologique (mammographie + échographie mammaire) annuel.

Analyse statistique

Précisions sur les données évaluées

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la réponse pathologique complète (stade TA de Sataloff) et les facteurs qui l'influencent. Le type de réponse histologique étant connu au moment de l'analyse de la pièce opératoire et donc de la chirurgie, nous nous sommes limité à l'étude des facteurs connus avant la chirurgie. Les données anatomopathologiques évaluées par les analyses uni et multivariées sont donc logiquement celles de la biopsie et non celles de la pièce opératoire.

De même, le nombre de cures et le type de drogue pris en compte dans les analyses des facteurs prédictifs de la réponse complète sont ceux qui précèdent la chirurgie. Au contraire, l'analyse des données de survie et de récurrence tient compte également des traitements reçus après la chirurgie.

Définition des événements

La date d'origine pour mesurer les délais de suivi, ou date d'entrée dans l'étude, a été définie par la date de la biopsie.

La survie globale est définie par le nombre de patientes de la cohorte en vie à une date donnée. Elle est censurée par le décès quelque soit la cause, ou la date des dernières nouvelles.

Les événements pris en compte dans la survie sans maladie, ou survie sans récurrence, sont les récurrences locale, ganglionnaire, controlatérale, métastatique ou le décès toutes causes confondues. Elle est censurée par la survenue du premier événement, ou la date des dernières nouvelles.

Les événements pris en compte dans la survie sans récurrence locorégionale et la survie sans récurrence métastatique correspondent respectivement à la récurrence locale, ganglionnaire ou controlatérale et à la récurrence métastatique. Elles sont censurées par la survenue du premier événement, ou la date des dernières nouvelles.

Méthodologie

Les variables qualitatives sont présentées pour la population globale et par groupe sous forme de nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable. Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne, médiane, minimum et maximum. La comparaison entre les groupes est faite par le test du χ^2 (ou le test exact 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 analyses multivariées, utilisant un modèle de régression logistique, sont effectuées pour étudier le caractère pronostique indépendant des différents facteurs sur la réponse histologique. Les Odds Ratios associés sont estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les variables prises en compte dans l'analyse multivariée sont celles significatives dans les analyses univariées avec p inférieur à 0,05.

Les courbes de survie globale et de survie sans récurrence ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. Les différents groupes d'intérêt sont comparés entre eux par le test 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).

RESULTATS

Après sélection des malades et application des critères d'exclusion, les données de 279 patientes ont pu être exploitées : 125 avaient été prises en charge à la Pitié-Salpêtrière et 154 au centre René Gauducheau.

Analyse descriptive de la population

Caractéristiques cliniques :

Les caractéristiques cliniques et démographiques de la population sont résumées dans le tableau 5. L'âge moyen de la population était de 49,43 ans, avec un groupe de patientes « jeunes » (moins de 35 ans) qui représentait 10,75% de l'effectif. Le BMI moyen était de 24,25 kg/m².

Un peu moins de la moitié des patientes (42,4%) étaient ménopausées, et 36,7% d'entre elles avaient reçu un traitement hormonal substitutif.

Le plus souvent, les patientes présentaient une poitrine de bonnet B (47,4%) ou C (32%).

Environ la moitié des patientes (49,8%) présentaient un antécédent familial de cancer du sein, et 10 patientes (3,6%) étaient porteuses d'une mutation connue du gène BRCA.

TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION

<u>Age au diagnostique</u>		
(années)	Moyenne (médiane)	49.43 (48.99)
	Min-Max	23.16 - 88.33
(n)	< 35 ans	30 (10.7%)
	35-50 ans	121 (43.4%)
	> 50 ans	128 (45.9%)
<u>BMI</u>		
(kg/m²)	Moyenne (médiane)	24.25 (23.81)
	Min-Max	18.04 - 37.11
<u>Ménopause</u>		
(Statut hormonal)	Patientes ménopausées	117 (42.4%)
	Non ménopausées	159 (57.6%)
(âge de la ménopause)	Moyenne (min - max)	48.89 (39 - 58)
(Traitement substitutif)	Oui	40 (36.7%)
	Non	69 (63.3%)
<u>Poitrine</u>		
(taille de bonnet)	A	3 (3.1%)
	B	46 (47.4%)
	C	31 (32%)
	D	15 (15.5%)
	E	1 (1%)
	F	1 (1%)
<u>Antécédent familial de cancer</u>		
du sein	Oui	136 (49.8%)
	Non	137 (50.2%)
<u>BRCA</u>		
	Mutées BRCA 1	4 (1.4 %)
	Mutées BRCA 2	6 (2.2%)
	Recherché, non retrouvé	26 (9.3%)
	Non recherché, non connu	243 (87.1%)

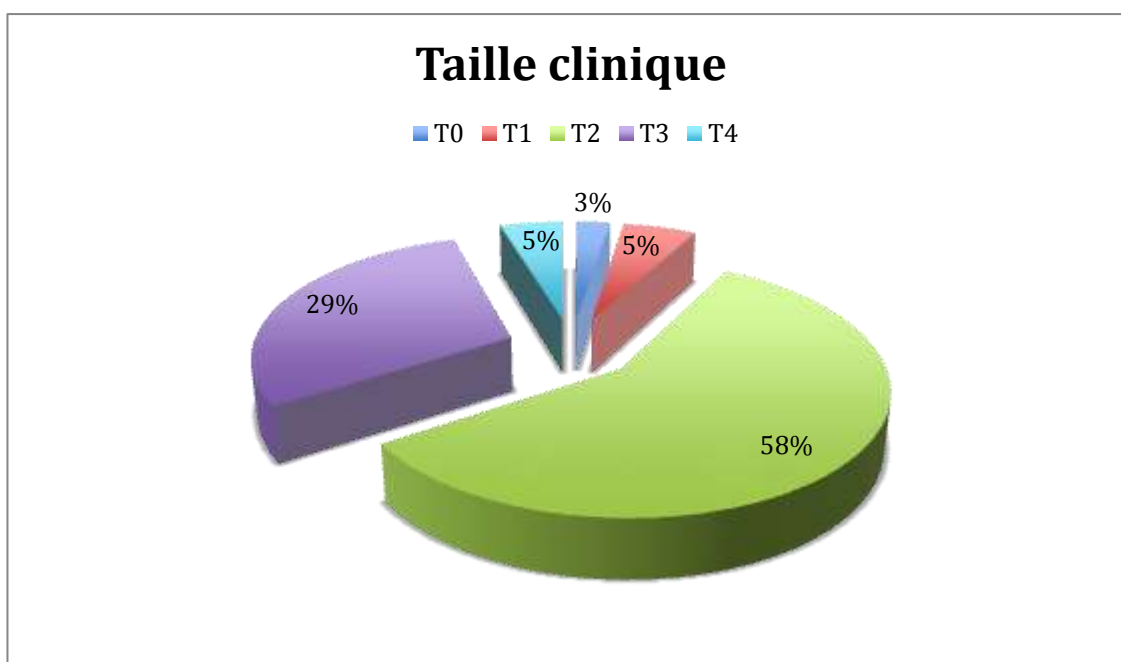
Caractéristiques des tumeurs :

Les caractéristiques cliniques des tumeurs sont résumées par le tableau 6. La répartition par côté était équitable, et le quadrant supéro-externe était le plus souvent atteint (37,6%). Dans 12.5% des cas, le cancer était multicentrique. La taille moyenne des lésions était de 48 mm à l'examen clinique [0-120]. Selon la classification TNM, la population étudiée présentait en majorité de grosses tumeurs avec 87,4% de lésions classées T2 (2 à 5 cm) et T3 (plus de 5 cm). Treize patientes avaient une tumeur classée T4b, correspondant à une infiltration cutanée non inflammatoire en regard de la lésion (méplat cutané). A l'examen initial, 45,9% des malades avaient un envahissement ganglionnaire (dont 7,8% de N2).

TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES TUMEURS

Localisation		
(coté)	Droit	114 (40.9%)
	Gauche	149 (53.4%)
	Bilatéral	16 (5.7%)
(quadrant)	Supéro-interne	22 (7.9%)
	Supéro-externe	105 (37,6%)
	Inféro-externe	25 (9%)
	Inféro-interne	13 (4.7%)
	Rétro aréolaire	11 (3.9%)
	2 quadrants contigus	68 (24.4%)
	Multicentrique	35 (12.5%)
Taille clinique		
(mm)	Moyenne (médiane)	47.85 (45)
	Min – Max	0 – 120
(cT)	T0	7 (2.5%)
	T1	15 (5.4%)
	T2	161 (57.9%)
	T3	82 (29.5%)
	T4	13 (4.7%)
Statut ganglionnaire		
(cN)	N0	151 (54.1%)
	N1	118 (42.3%)
	N2	10 (3.6%)

FIGURE 1 : REPARTITION DES TAILLES TUMORALES DANS LA POPULATION



Le [tableau 7](#) résume les caractéristiques radiologiques des tumeurs de notre cohorte. Les tailles moyennes retrouvées étaient de 31,67 mm à la mammographie, 27,21 mm à l'échographie, et 38,125 mm à l'IRM. Cent trente quatre patientes (48,4%), ont eu une IRM complémentaire dans leur bilan initial. Treize patientes (4,66%) présentaient des microcalcifications étendues.

TABLEAU 7 : CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES DES TUMEURS

Mammographie

(mm)	Moyenne (médiane)	31.67 (30)
	Min – Max	0 – 100
(microcalcifications)	Présentes	104 (39.25%)
	Dont étendues	13 (12.50%)
	Absentes	161 (60.75%)

Echographie

(mm)	Moyenne (médiane)	27.21 (25)
	Min – Max	0 – 70

IRM (n=134, soit 48.4%)

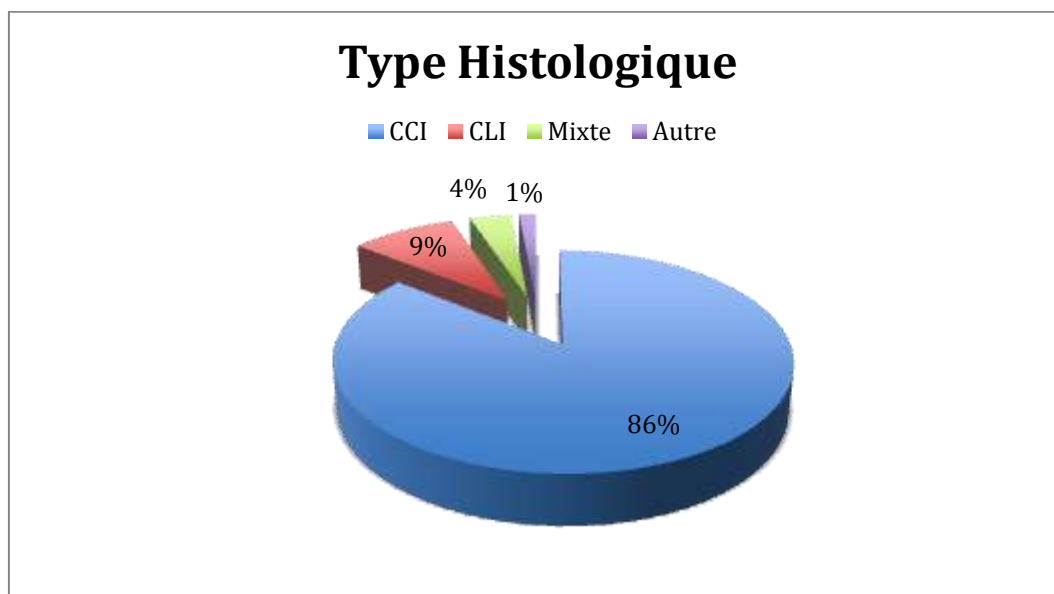
(mm)	Moyenne (médiane)	38.125 (35)
	Min – Max	8 – 100

TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS (BIOPSIE)

<u>Type histologique</u>		
	Carcinome Canalaire Infiltrant	235 (85.8%)
	Carcinome Lobulaire Infiltrant	25 (9.1%)
	Mixte (CCI + CLI)	10 (3.6%)
	Autres	4 (1.5%)
<u>Carcinome <i>in situ</i></u>		
(présence)	Présence d'un contingent de CIS	60 (21.5%)
(grade)	Bas	11.1%
	Intermédiaire	38.9%
	Haut	50%
<u>Grade Histopronostique</u>		
(SBR/EE)	1	16 (6%)
	2	177 (66%)
	3	75 (28%)
(Index mitotique)	Faible	144 (60.5%)
	Modéré	59 (24.8%)
	Elevé	35 (14.7%)
<u>Récepteurs</u>		
(Récepteurs hormonaux)	RO +	183 (69.3%)
	Dont RO + RP +	126 (68.8%)
	RO + RP -	57 (31.2%)
	RO -	81 (30.7%)
	Dont RO - RP +	3 (3.7%)
	RO - RP -	78 (96.3%)
(HER2)	Surexprimé	57 (23.5%)
	Non surexprimé	186 (76.5%)
(« triples négatifs »)	RO - RP - HER2 -	52 (18.6%)
<u>Emboles</u>	Présents	44 (15.8%)

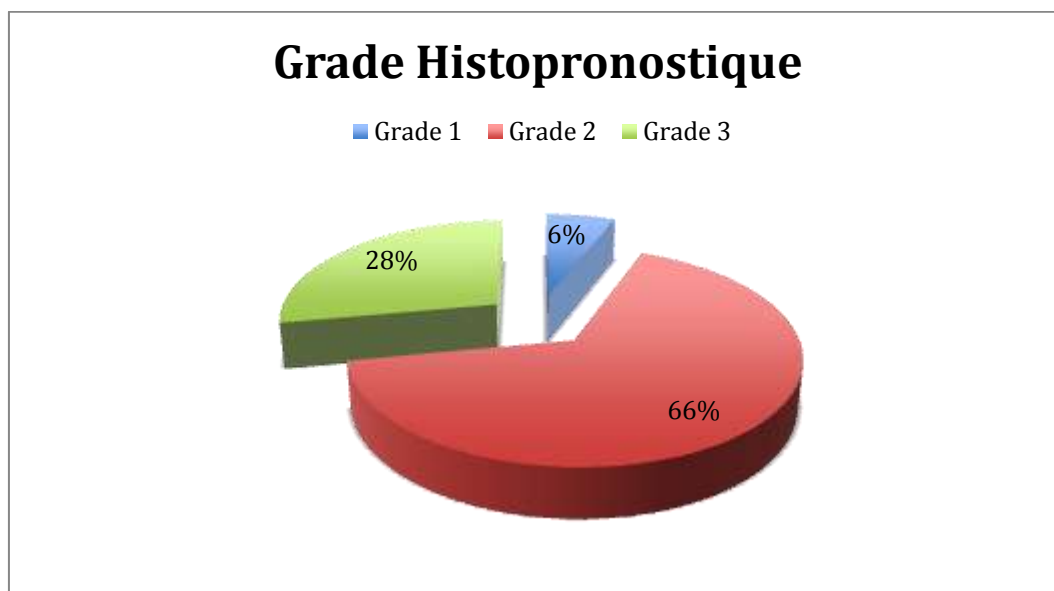
Les caractéristiques histologiques des tumeurs de notre cohorte sont présentées dans le tableau 8. On constate que le type canalaire était majoritaire (85,8%), comme indiqué sur la figure 2. Dans 21,5% des cas, il existait un contingent *in situ*, qui était le plus souvent de haut grade (50%).

FIGURE 2 : REPARTITION DES TYPES HISTOLOGIQUES DANS LA POPULATION



On retrouvait majoritairement des tumeurs de grade 2 (66%), avec un index mitotique le plus souvent faible (60,5%). Il existait des embolies lymphatiques ou vasculaires dans 15,8% des cas.

FIGURE 3 : REPARTITION DES GRADES SBR DANS LA POPULATION



Environ 70% des tumeurs exprimaient les récepteurs aux estrogènes, 49,2% les récepteurs à la progestérone et 45,2% les deux à la fois. Le CerbB2 était surexprimé dans 23,5% des cas, et 18,6% des cancers étaient « triple négatifs ».

Caractéristiques du traitement néoadjuvant:

Les modalités de la chimiothérapie sont présentées dans le tableau 9. On constate qu'une majorité de patientes (62.3%) a reçu une chimiothérapie séquentielle par anthracyclines suivies de taxanes, comme il est figuré dans le graphique ci-dessous (figure 4), avec une médiane de 6 cures. Les durées minimale (3 cures) et maximale (14 cures) correspondaient respectivement à des patientes pour lesquelles la chimiothérapie avait dû être interrompue précocement (mauvaise tolérance, progression de la maladie), et chez qui le docetaxel avait été substitué par du paclitaxel hebdomadaire (donc en général 3 cures de paclitaxel pour une cure de docetaxel). Cinquante-deux patientes (18,6%) ont reçu du trastuzumab.

TABLEAU 9 ET FIGURE 4 : MODALITES DE LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Type de protocole

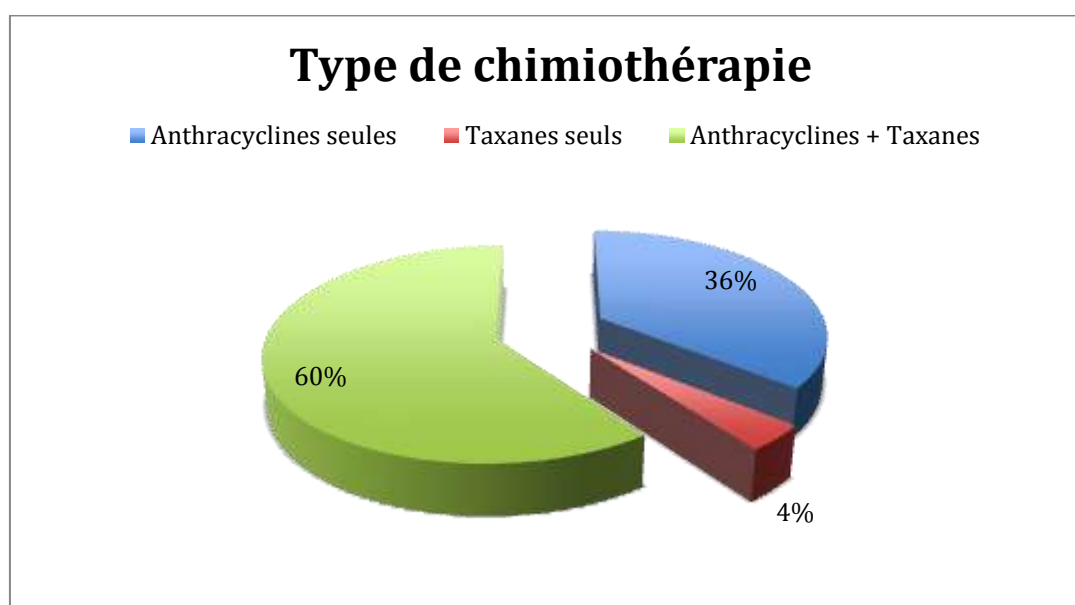
Anthracyclines seules	100 (35.8%)
Taxanes seuls	11 (3.9%)
Anthracyclines + Taxanes	168 (60.2%)

Trastuzumab

Avec	52 (18.6%)
Sans	227 (81.4%)

Nombre de cures

Moyenne (médiane)	6.24 (6)
Min – Max	3 – 14



Evaluation de la réponse par la clinique et l'imagerie

Pour les patientes prises en charge à la Pitié-Salpêtrière, on disposait des données de l'évaluation radio-clinique de la réponse réalisée au décours de la chimiothérapie néoadjuvante. Ces résultats sont présentés dans le tableau 10. Les types de réponse sont rapportés selon les critères RECIST 1.1.

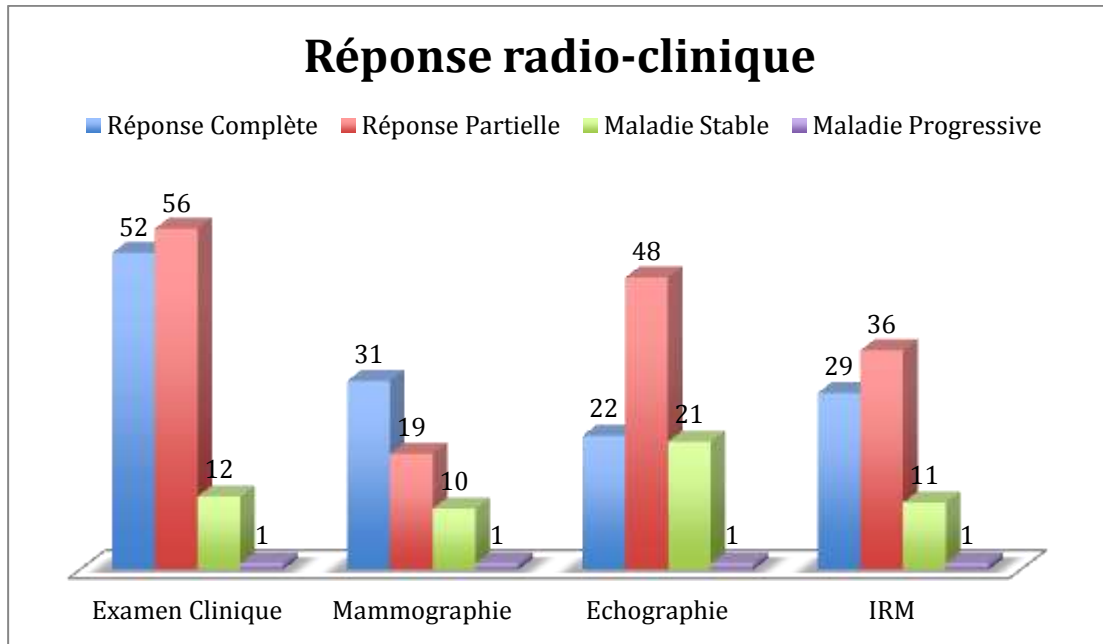
Le bilan d'évaluation était réalisé en moyenne entre la 6^{ème} et la 7^{ème} cure (6,48), avec une médiane à 7 cures. Le temps moyen entre le début de la chimiothérapie et ce bilan était de 18 semaines et demie (18,41), avec une médiane à 20 semaines.

TABLEAU 10 : REPOSE CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

Résidu tumoral	Examen clinique	Mammographie	Echographie	IRM
	n=121	n=61	n=94	n=80
Taille résiduelle (mm)				
Moyenne (médiane)	13.78 (5)	9.15 (0)	12.54 (11)	14.23 (10)
Min - Max	0 – 80	0 – 57	0 – 60	0 – 70
Pourcentage de réduction				
Moyenne (médiane)	72.5% (90%)	79.0% (100%)	52.6% (50%)	68.2% (75%)
Min	-33.3%	-12.5%	-33.3%	-46.3%
Max	100%	100%	100%	100%
Type de réponse				
Réponse Complète (RC)	52 (43%)	31 (50.8%)	22 (23.9%)	29 (37.7%)
Réponse Partielle (RP)	56 (46.3%)	19 (31.2%)	48 (52.2%)	36 (46.7%)
Maladie Stable (MS)	12 (9.9%)	10 (16.4%)	21 (22.8%)	11 (14.3%)
Maladie Progressive (MP)	1 (0.8%)	1 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (1.3%)

L'examen clinique retrouvait un résidu moyen de 13,78 mm, avec une réduction moyenne de 72,5%. Quarante-trois pourcent des patientes étaient en situation de réponse clinique complète (cCR). La répartition des types de réponse est détaillée dans la figure 5 (page suivante).

FIGURE 5 : REPARTITION DES REPONSES A L'EXAMEN CLINIQUE ET A L'IMAGERIE



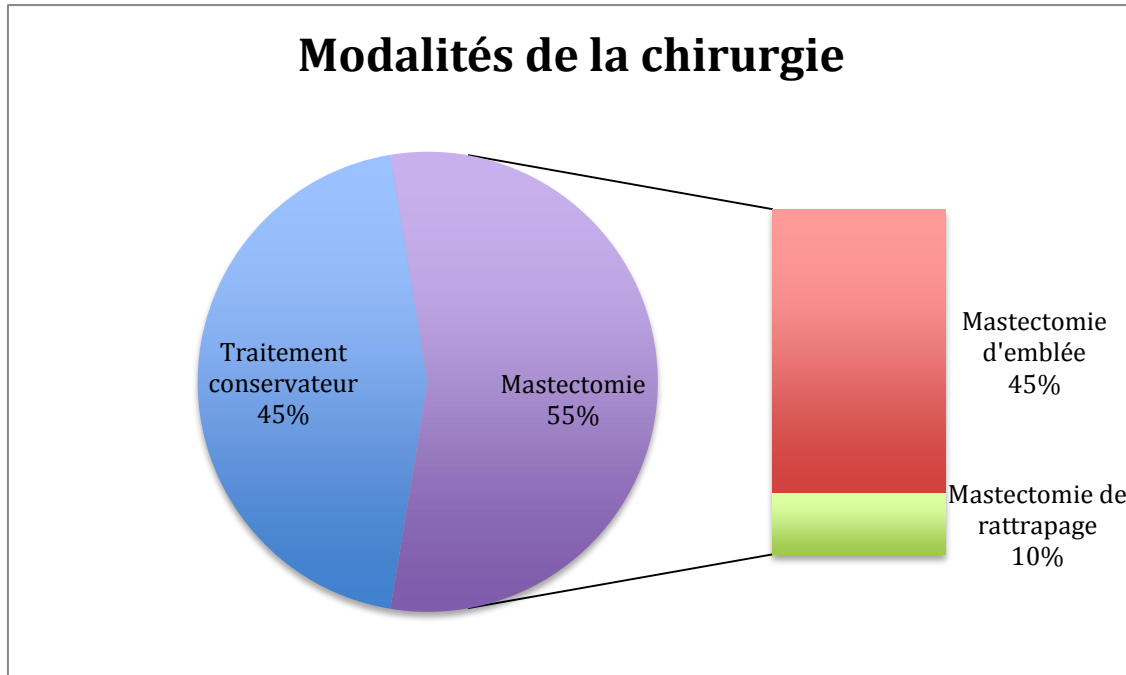
Caractéristiques de la chirurgie :

Le tableau 11 résume les modalités de la chirurgie. Un traitement conservateur a été réalisé chez 44,8% des patientes. Trente-six patientes ont dû être réopérées et il s'agissait 3 fois sur 4 d'une mastectomie.

TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES DE LA CHIRURGIE

<u>Type de chirurgie</u>	
Mastectomie	154 (55,2%)
Dont mastectomie d'emblée	127 (82,5%)
Mastectomie de rattrapage	27 (17,5%)
Traitement conservateur	125 (44,8%)
Dont tumorectomie	89 (71,2%)
Quadrantectomie	27 (21,6%)
Oncoplastie	9 (7,2%)
<u>Reprise chirurgicale</u>	
(n=36, soit 12,90%)	
Mastectomie	27 (75%)
Reprise des berges	9 (25%)
<u>Ganglion sentinelle</u>	
Réalisé	50 (17,9%)

FIGURE 6 : REPARTITION DES TYPES DE TRAITEMENTS CHIRURGICAUX



Résultats anatomopathologiques :

Les caractéristiques de la réponse histologique sont décrites dans le tableau 12 (page suivante). La taille moyenne du résidu tumoral infiltrant était de 17,3 mm [0 – 125]. Chez 112 patientes (40,1%), il persistait un contingent de carcinome *in situ*, qui était inférieur à 30% du volume tumoral dans 48,2% des cas. Pour 8 de ces patientes, l'ensemble du contingent infiltrant avait disparu et il ne restait que du carcinome *in situ*.

Le taux de réponse pathologique complète mammaire (stade TA de Sataloff) dans notre série était de 26,4%. Concernant la réponse ganglionnaire, 32,76% des patientes étaient en réponse complète (stade NA de Sataloff). La répartition dans la cohorte des réponses mammaire et ganglionnaire selon la classification de Sataloff est figurée par le graphique page suivante (figure 7).

Taille du résidu tumoral

(mm)	Moyenne (médiane)	17.27 (15)
	Min – Max	0 – 125

Réponse mammaire

(classification de Sataloff)	TA	65 (26.4%)
	TB	87 (35.4%)
	TC	68 (27.6%)
	TD	26 (10.6%)

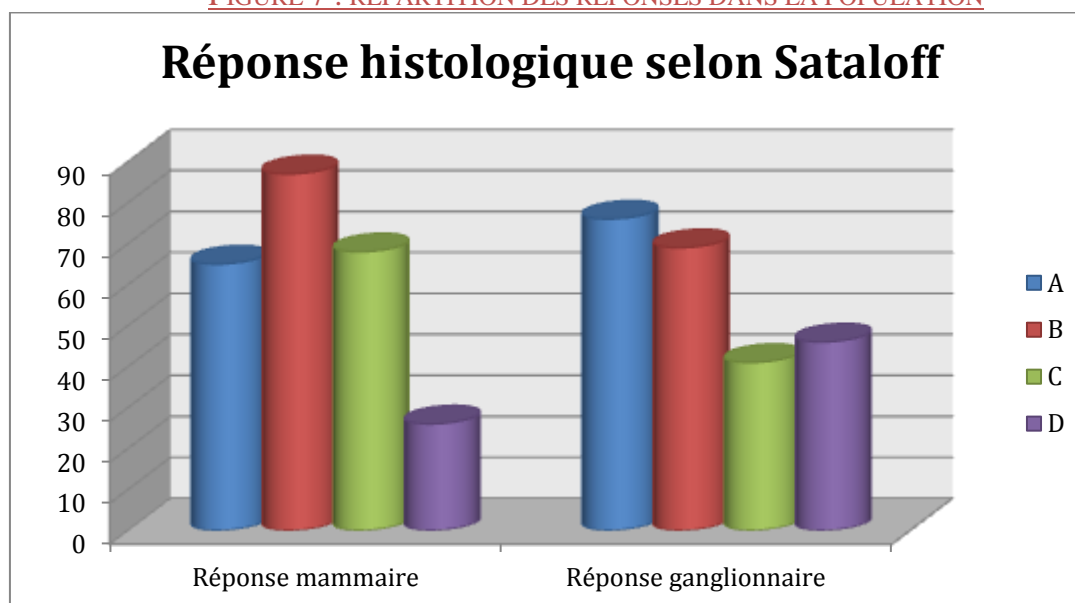
Réponse ganglionnaire

(classification de Sataloff)	NA	76 (32.8%)
	NB	69 (29.7%)
	NC	41 (17.7%)
	ND	46 (19.8%)

Contingent *in situ* persistant

(pourcentage du résidu)	Nul	149 (57.1%)
	1 à 30%	54 (20.7%)
	31 à 70%	23 (8.8%)
	71 à 99%	27 (10.3%)
	100%	8 (3.1%)

FIGURE 7 : REPARTITION DES REPONSES DANS LA POPULATION



L'analyse des berges d'exérèse chirurgicale est résumée dans le tableau 13 : la chirurgie conservatrice était complète dans 74,3% des cas, avec une marge de sécurité moyenne de 4,4 mm.

TABLEAU 13 : MARGES D'EXERESE (TRAITEMENT CONSERVATEUR, N=152)

<u>Statut des marges</u>		
	Saines	113 (74.3%)
	Atteintes	39 (25.7%)
<u>Marge la plus proche</u>		
(mm)	Moyenne (médiane)	4.41 (4)
	Min – Max	0 – 20
<u>Type d'atteinte des marges</u>		
	Focal	16 (44.4%)
	Minime	1 (2.8%)
	Étendu	19 (52.8%)

Le nombre moyen de ganglions dans le curage était de 9,58 [2 – 29]. Cent-vingt-cinq patientes, soit 44,80% de la population, présentaient une atteinte ganglionnaire, avec un nombre moyen de ganglions atteints de 3,07 [1 – 14]. Ces données sont présentées dans le tableau 14.

TABLEAU 14 : STATUT GANGLIONNAIRE

<u>Caractéristiques du curage</u>		
(nombre de ganglions)	Moyenne (médiane)	9.58 (9)
	Min – Max	2 – 29
<u>Atteinte ganglionnaire</u>		
(nombre de patientes)	pN +	125 (44.8%)
	pN -	154 (65.2%)
<u>Nombre de ganglions atteints</u>		
(lorsque le curage est positif)	Moyenne (médiane)	3.07 (2)
	Min – Max	1 - 14

Pour 50 patientes de notre série (17,9%) la technique du ganglion sentinelle, dans le cadre de l'essai GANEA. Le tableau 15 résume les résultats dans notre cohorte. La technique a permis la détection du ganglion sentinelle dans 94% des cas et en moyenne, il était prélevé 2,26 ganglions. L'examen anatomo-pathologique retrouvait des cellules tumorales dans 40,4% des cas ; il pouvait alors s'agir d'une macrométastase (> 2 mm), d'une micrométastase (0,2 à 2 mm) ou de cellules isolées détectées par immunohistochimie (IHC), classées alors pN0(i+). L'analyse statistique de cette technique retrouvait une sensibilité à 63,6% et une valeur prédictive négative (VPN) à 85,7%, pouvant être ramenée à 86,7% si l'on ne tenait pas compte de la positivité en IHC.

TABLEAU 15 : TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE (N=50)

<u>Détection</u>		
(technique)	Succès	47 (94%)
	Echec	3 (6%)
(nombre de ganglions)	Moyenne (médiane)	2.26 (2)
	Min – Max	0 – 5
<u>Statut du ganglion sentinelle</u>		
	Sain	28 (59.6%)
	pN0(i+)	2 (4.2%)
	Micrométastase	3 (6.4%)
	Macrométastase	14 (29.8%)
<u>Caractéristiques du test</u>		
(en tenant compte de l'IHC)	Sensibilité	63.6%
	Spécificité	66.7%
	Valeur prédictive positive	36.8%
	Valeur prédictive négative	85.7%
(sans l'IHC)	Sensibilité	63.6%
	Spécificité	72.2%
	VPP	41.2%
	VPN	86.7%

Caractéristiques du traitement adjuvant :

Les éléments du traitement adjuvant sont présentés dans le tableau 16 (page suivante). La quasi-totalité des patientes (97,1%) a bénéficié d'une radiothérapie, dont 63,1% avec irradiation des aires ganglionnaires. Le cas échéant, cette irradiation couvrait le creux sus-claviculaire dans 98,2% des cas et le creux axillaire dans 22% des cas.

Soixante-et-une patientes (21,9%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Les schémas adjuvant sans anthracycline ni taxane était le plus souvent de type vinorelbine-capecitabine. Au total, le cumul des drogues reçues avant et après la chirurgie était un schéma anthracyclines + taxanes dans 76,3% des cas, comme figuré sur le graphique ci-dessous (figure 8).

Soixante-huit et demi pour cent des malades ont débuté une hormonothérapie à l'issue de la radiothérapie. Il pouvait s'agir du tamoxifène (44%), d'une anti-aromatase (42%), ou d'un schéma séquentiel associant les deux molécules (14%).

FIGURE 8 : RESUME DE LA CHIMIOOTHERAPIE REÇUE EN NEOADJUVANT ET EN ADJUVANT

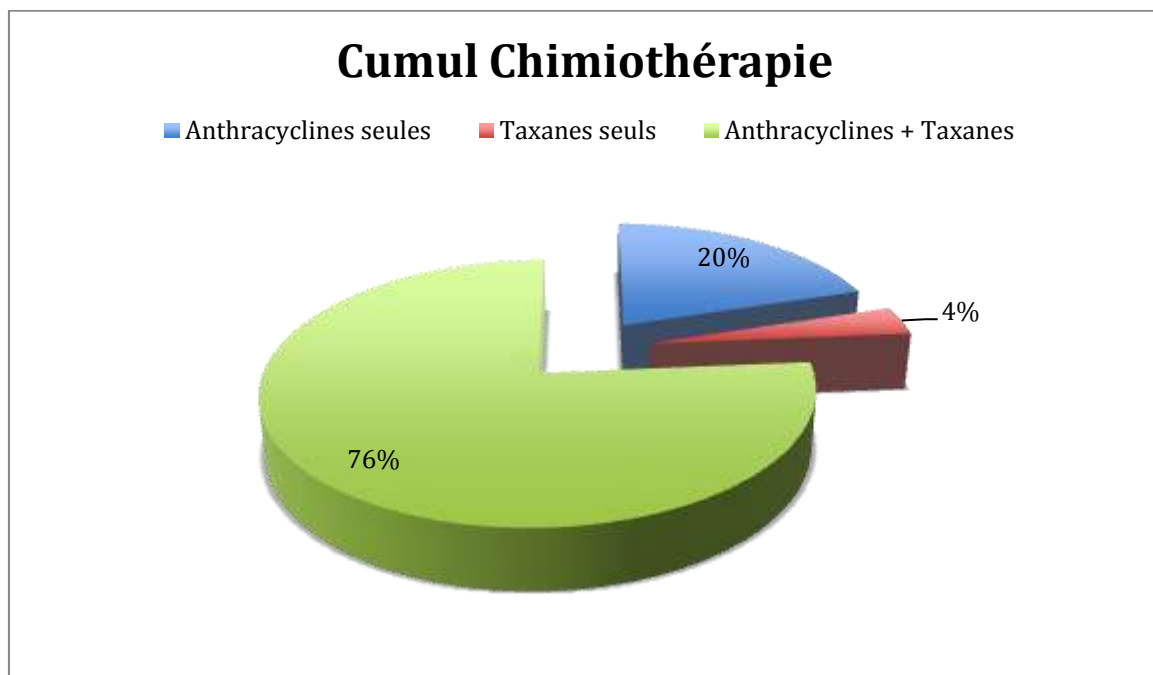


TABLEAU 16 : MODALITES DU TRAITEMENT ADJUVANT

Radiothérapie n=271 (97.1%)		
	Sein / Paroi	271 (100%)
	Aires ganglionnaires	171 (63.1%)
	Dont sus-claviculaire	168 (98.2%)
	CMI	102 (59.6%)
	Creux axillaire	38 (22,2%)
Chimiothérapie		
(nombre de patientes)	Pas de chimiothérapie adjuvante	217 (78.1%)
	Chimiothérapie adjuvante	61 (21.9%)
(type de protocole adjuvant)	Avec anthracyclines	6 (9.8%)
	Avec taxanes	48 (78.7%)
	Avec anthracyclines + taxanes	1 (1.6%)
	Autres	6 (9.8%)
(trastuzumab adjuvant)	Patientes traitées	58 (20.8%)
(cumul chimiothérapie néoadjuvante + adjuvante)	Anthracyclines seules	56 (20.1%)
	Taxanes seuls	10 (3.6%)
	Anthracyclines + taxanes	213 (76.3%)
Hormonothérapie		
(nombre de patientes)	Traitement par hormonothérapie	191 (68.5%)
	Pas d'hormonothérapie	88 (31.5%)
(type de traitement)	Tamoxifène	84 (44%)
	Anti-aromatase	80 (41.9%)
	Schéma séquentiel	27 (14.1%)

Délais de prise en charge :

Les délais de prise en charge sont résumés dans le tableau 17 : le délai moyen entre la biopsie et la chirurgie était de 6 mois [3,2 – 11,2], et le délai moyen entre la dernière cure de chimiothérapie et l'intervention d'environ un mois [13 – 95 jours]. La radiothérapie était débutée en moyenne 68 jours après la chirurgie. Si l'on ne prenait en compte que les patientes n'ayant pas nécessité de reprise chirurgicale ou de chimiothérapie adjuvante, ce délai pouvait être ramené à une moyenne de 49,8 jours.

TABLEAU 17 : DELAIS DE PRISE EN CHARGE

	Moyenne (médiane)	Min - Max
<u>Biopsie – Chirurgie</u>		
(mois)	6.01 (5.83)	3.17 – 11.20
<u>Dernière chimiothérapie – chirurgie</u>		
(jours)	32.62 (34)	13 – 95
<u>Chirurgie - Radiothérapie</u>		
(jours)	68.11 (60)	22 – 259

Evolution, survie et récurrence dans la cohorte

Le tableau 18 (page suivante) présente les résultats des taux de survie et récurrence dans notre population. Le suivi médian était de 53,4 mois. On constate que les survies globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 86,1% et 75,8%. Le taux de récurrence locorégionale à 2 ans était de 3,1% et de 7,3% à 5 ans. Le taux de récurrence métastatique était de 7,7% à 2 ans et de 20,3% à 5 ans.

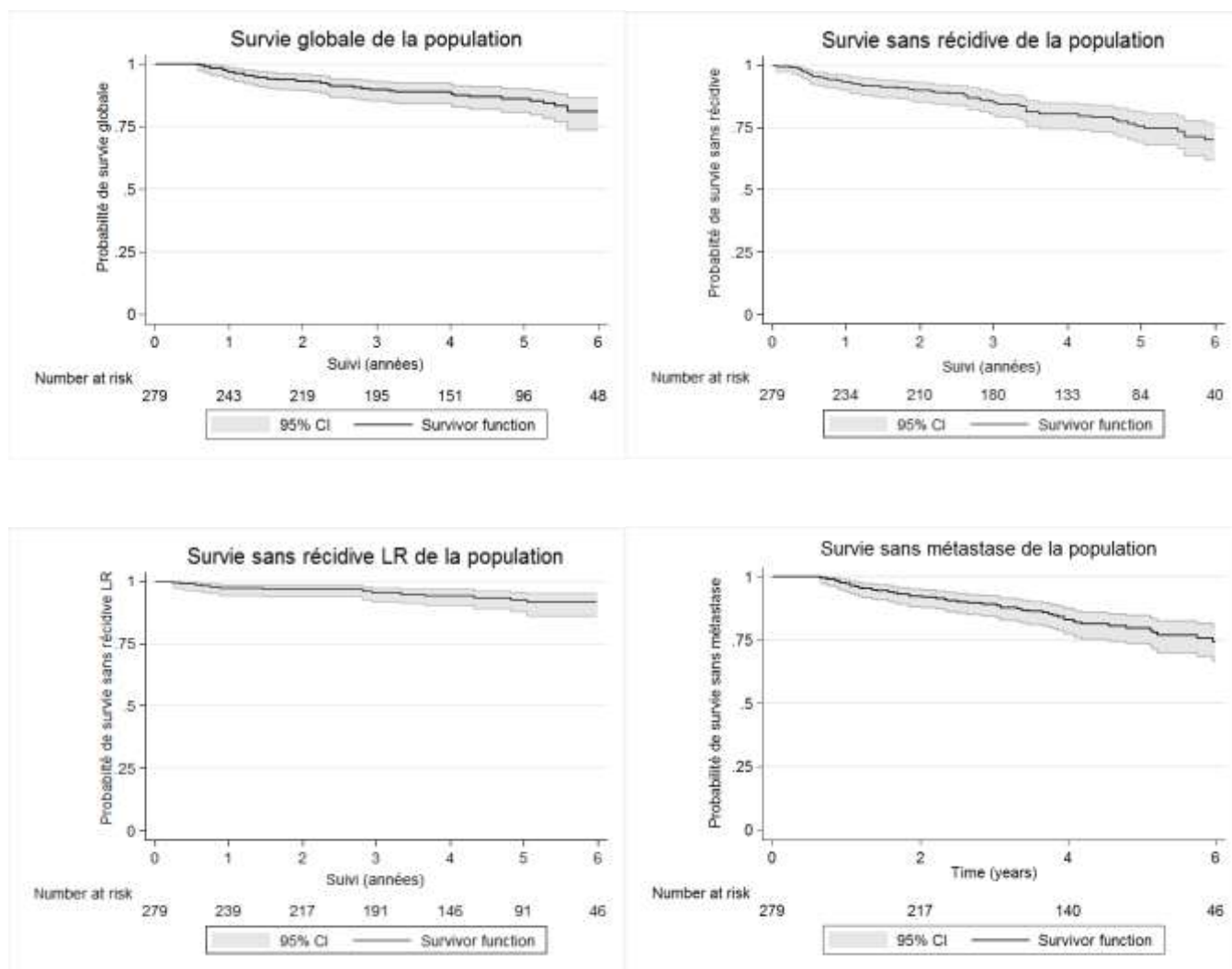
Parmi les patientes de notre cohorte qui ont présenté une récurrence locorégionale (n=18), il s'agissait pour 6 patientes (33,3%) d'une récurrence locale pure et pour les 12 autres (66,7%) d'une récurrence locorégionale avec atteinte ganglionnaire. Ces dernières avaient bénéficié dans les mêmes proportions d'un traitement radical (50%) ou d'un traitement conservateur (50%). La récurrence locorégionale était associée pour 11 patientes (61,1%) à une évolution métastatique synchrone (n=4) ou asynchrone (n=7). Le décès survenait dans l'année qui suivait la récurrence locorégionale dans 33,3% des cas (n=6).

TABLEAU 18 : SUIVI ET EVOLUTION DANS LA POPULATION

<u>Durée du suivi</u>		
(mois)	Médiane	53.4
	Min - Max	1 - 123
<u>Survie [IC 95%]</u>		
(globale)	A 2 ans	93.2% [89.3 ; 95.7]
	A 5 ans	86.1% [80.7 ; 90.1]
(sans récurrence)	A 2 ans	89.8% [85.4 ; 93]
	A 5 ans	75.8% [69.1 ; 81.2]
<u>Taux de récurrence</u>		
(locorégionale)	A 2 ans	3.1% [1.6 ; 6.1]
	A 5 ans	7.3% [4.4 ; 12.2]
(métastatique)	A 2 ans	7.7% [5 ; 11.8]
	A 5 ans	20.3% [15.3 ; 26.5]

Les résultats du suivi dans la population sont figurés par les courbes page suivante ([figure 9](#)).

FIGURE 9 : COURBES DE SURVIE DANS LA POPULATION



Facteurs prédictifs de la réponse pathologique complète

Analyse univariée

L'objectif principal de cette étude était l'étude de la réponse pathologique complète. Nous avons donc réalisé une analyse univariée pour déterminer quels étaient les facteurs prédictifs d'un stade TA de Sataloff. Les résultats sont présentés dans le [tableau 19](#).

On constate que l'âge n'était pas associé à la réponse histologique, alors qu'une petite taille clinique initiale était significativement associée à une meilleure réponse, aussi bien lorsqu'elle était mesurée en mm ($p < 0,001$) que lorsqu'elle était groupée en stade TNM ($p = 0,002$). Cette association n'a en revanche pas été retrouvée concernant le statut ganglionnaire, ni l'existence d'une mutation BRCA.

Le type histologique semblait être un facteur important ($p = 0,001$), avec un taux de réponse complète de seulement 4% pour le type lobulaire (versus 27,59% pour le type canalaire).

TABLEAU 19 : REPONSE HISTOLOGIQUE COMPLETE – ANALYSE UNIVARIEE

	Sataloff A (n=65)	Sataloff B,C,D (n=181)	p-value
âge	48.8 ± 11.8	49.2 ± 11.1	0.780
âge			
<35	4	23	
≥35	61	158	0.147
taille clinique	36.7 ± 23.7	52.9 ± 22.9	<0.001
cT initial			
0	4	2	
1	9	6	
2	35	101	
3	14	61	
4	2	11	0.002
cT initial			
0+1	13	8	
2+3+4	51	173	<0.001
cN initial			
0	32	103	
1+2	33	78	0.286
BRCA			
+	3	6	
-	3	20	0.314
Type Histologique			
CCI	56	147	
CLI	1	24	
autre	7	6	0.001
CLI			
Oui	1	24	
Non (CCI + autre)	63	153	0.007
SBR (EE)			
1	2	13	
2	35	121	
3	27	38	0.007
SBR (EE) 3			
Non	37	134	
Oui	27	38	0.002
Index mitotique			
1	18	108	
2	19	31	
3	16	15	<0.001
KI 67	34.5 ± 24.1	27.4 ± 24.4	0.238
RH			
RO-	39	39	
RO+ RP-	9	41	
RO+ RP+	15	87	<0.001
RO			
-	39	39	
+	24	129	<0.001
RP			
-	46	79	
+	18	90	0.001

TABLEAU 19BIS : REPONSE HISTOLOGIQUE COMPLETE – ANALYSE UNIVARIEE (SUITE)

	Sataloff A (n=65)	Sataloff B,C,D (n=181)	p-value
<u>CERBB2</u>			
Non surexprimé	41	125	
Surexprimé	22	27	0.006
<u>“Triple négatif”</u>			
Non	39	134	
Oui	25	25	<0.001
<u>Type de chimiothérapie</u>			
Anthracyclines	11	54	
Anthracyclines + Taxanes	45	97	
Taxanes	3	7	0.084
<u>Taxane</u>			
Non	11	54	
Oui	48	104	0.026
<u>Anthracycline</u>			
Non	3	7	
Oui	56	151	1.000
<u>Trastuzumab</u>			
Non	40	159	
Oui	25	22	<0.001
<u>Nombre de cures</u>	6.98 ± 2.10	6.13 ± 1.58	0.002

Le grade histopronostique SBR est également un facteur qui ressortait de l’analyse avec une meilleure réponse pour les tumeurs de haut grade (p=0,007).

De même, l’étude des récepteurs exprimés par la tumeur retrouvait des facteurs prédictifs de réponse complète :

- l’absence des récepteurs aux estrogènes était associée à une meilleure réponse (50% de pCR, p<0,001). Ceci était aussi vérifié pour les récepteurs à la progestérone (p=0,001)
- la surexpression du récepteur HER2 était prédictive de réponse complète (taux de pCR de 44,9% versus 24,7%, p=0,006)
- le statut « triple négatif » était aussi un facteur prédictif d’une forte réponse (p<0,001)

L’étude des indicateurs de prolifération ne retrouvait pas de différence significative en ce qui concerne le KI 67, en revanche, un index mitotique élevé était significativement associé à une meilleure réponse (p<0,001).

Enfin, l’étude des modalités de la chimiothérapie retrouvait comme facteurs prédictifs de réponse complète l’ajout des taxanes (p=0,026), un traitement par trastuzumab (pCR=53,19%, p<0,001) et l’augmentation du nombre de cures (p=0,002).

Les facteurs qui ressortaient de l'analyse univariée ont été testés en analyse multivariée, dont les résultats sont présentés dans le tableau 20.

TABLEAU 20 : REPONSE HISTOLOGIQUE COMPLETE – ANALYSE MULTIVARIEE

	Odds Ratio (OR)	OR 95% CI	p-value
<u>Index mitotique</u>			
2 versus 1	2.42	1.01-5.79	0.047
3 versus 1	3.71	1.26-10.98	0.018
<u>RO</u>			
négatif versus positif	3.85	1.69-8.33	0.001
<u>CERBB2</u>			
positif versus négatif	2.64	1.13-6.16	0.025
<u>cT initial</u>			
0+1 versus 2+3+4	3.33	0.89-12.5	0.074

Les facteurs qui restaient invariablement liés à la réponse pathologique complète étaient donc :

- **l'absence d'expression des récepteurs aux estrogènes**, avec un OR à 3,85 (p=0,001)
- **l'index mitotique**, avec 3,7 fois plus de chances d'obtenir une pCR en cas d'index mitotique élevé (p=0,018)
- **la surexpression de HER2**, avec un OR à 2,64 (p=0,025)

La taille tumorale initiale ne ressortait pas à l'analyse multivariée, mais il existait une tendance non significative à l'augmentation des réponses complètes pour les petites tumeurs.

Nous avons volontairement choisi de ne pas tester le grade SBR car il était intrinsèquement corrélé à l'index mitotique, puisqu'il fait partie du calcul du SBR modifié par Elston et Ellis. Nous ne pouvions donc pas faire apparaître les deux facteurs dans une analyse multivariée et les essais que nous avons faits étaient plus en faveur de l'index mitotique.

Analyse des éléments radio-cliniques d'évaluation de la réponse

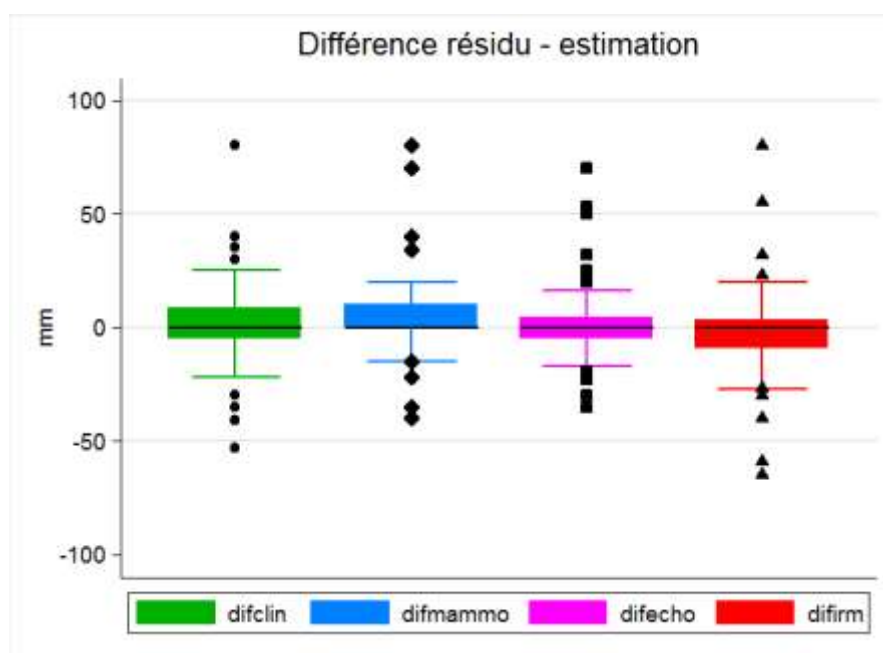
Compte tenu des disparités de réponse selon les différents examens (cf [figure 5](#) p. 41), nous avons cherché à savoir quel était le meilleur examen pour prédire la situation de réponse pathologique complète et la taille réelle du résidu tumoral. Les valeurs statistiques de chaque examen sont rapportées dans le [tableau 21](#).

TABLEAU 21 : EFFICACITE DE L'ÉVALUATION DE LA REPONSE

	<u>Examen Clinique</u>	<u>Mammographie</u>	<u>Echographie</u>	<u>IRM</u>
Diag. de pCR				
Sensibilité	82.0%	76.9%	48.4%	53.1%
Spécificité	75.6%	68.6%	88.5%	73.3%
VPP	61.5%	64.5%	68.2%	58.6%
VPN	89.9%	80%	77.1%	68.7%
<u>Δ moyen (taille</u>				
histo - estimée)	0.94 ± 16.61	4.34 ± 19.31	1.51 ± 15.58	-1.62 ± 19.05

L'échographie avait une valeur prédictive positive pour la réponse pathologique complète de 68,2%. Celle de l'IRM était de 58,6%. Le Δ moyen, qui correspondait à la différence entre la taille réelle du reliquat tumoral à l'analyse anatomopathologique et la taille estimée par les différents examens, était de 0,94 pour l'examen clinique et de -1,62 pour l'IRM. L'analyse du Δ est présentée sur la [figure 10](#).

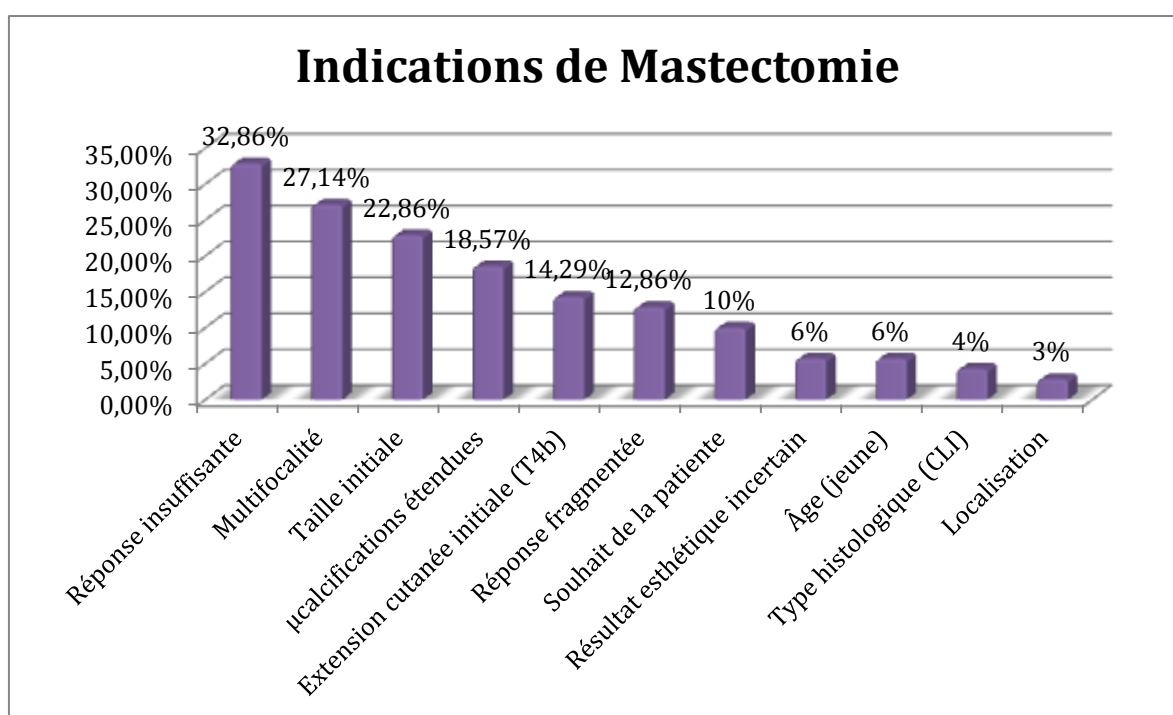
FIGURE 10 : CORRELATION DES TAILLES ESTIMEE AVEC LE RESIDU TUMORAL REEL



Facteurs influençant le traitement chirurgical

Concernant les patientes qui avaient eu un traitement radical réalisé à la Pitié-Salpêtrière (n=70), nous nous sommes intéressés aux motifs invoqués par le chirurgien pour réaliser d’emblée une mastectomie plutôt qu’un traitement conservateur. Ces indications sont présentées dans le graphique ci-dessous (figure 11) : les raisons les plus souvent citées étaient une réponse insuffisante (32,9%), la multifocalité des lésions (27,1%) et la taille initiale de la lésion (22,9%).

FIGURE 11 : MOTIFS INVOQUES POUR LA MASTECTOMIE

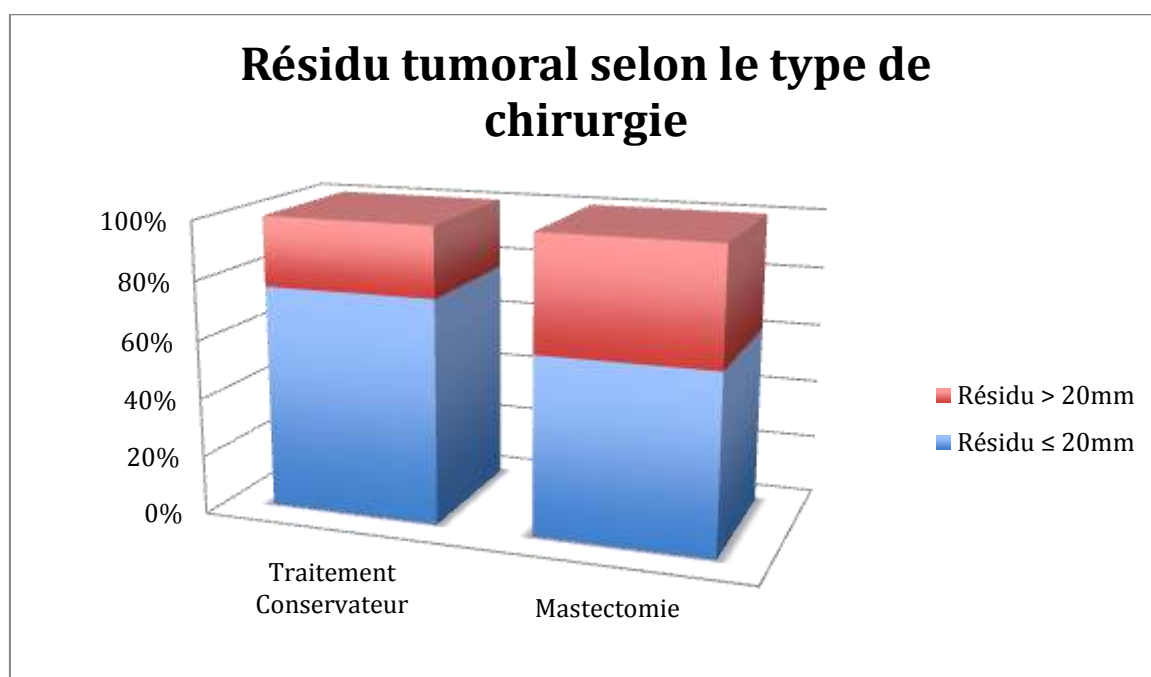


Nous avons analysé les tailles de résidu tumoral en fonction du type de traitement chirurgical choisi *a priori* (avant les résultats de l’analyse de la pièce et un éventuel geste complémentaire). Les résultats sont présentés dans le tableau 22 (page suivante). On constate que la taille du résidu tumoral moyen était de 13,62 mm dans le groupe traitement conservateur contre 21,72 mm dans le groupe mastectomie ($p < 0,0001$). En revanche, il n’y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la réponse pathologique complète. Parmi les patientes qui avaient eu une mastectomie d’emblée, plus de 60% présentaient un résidu tumoral inférieur ou égal à 20 mm, dont 32,9% en réponse complète.

TABEAU 22 : RESIDU TUMORAL SELON LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

<u>Résidu Tumoral</u>	<u>Traitement</u> <u>Conservateur</u>	<u>Mastectomie</u>	<u>Valeur du (p)</u>
	n = 152	n = 125	
Taille moyenne (mm)	13.62 ± 13.65	21.72 ± 20.11	< 0.0001
Médiane	11	19	
Min – Max	0 – 70	0 – 125	
Réponse complète	39 (25.7%)	25 (20.0%)	p = 0.3164
Résidu ≤ 20 mm	116 (76.3%)	76 (60.8%)	
Résidu > 20 mm	36 (23.7%)	49 (39.2%)	p = 0.0061

FIGURE 12 : REPARTITION DES RESIDUS TUMORAUX SELON LE TRAITEMENT CHIRURGICAL



Nous nous sommes intéressés au sous-groupe des patientes qui ne présentaient pas *a priori* de contre-indication à une éventuelle conservation mammaire en cas de réponse clinico-radiologique satisfaisante : lésion unique, volume mammaire suffisant (bonnet \geq B), absence d’extension cutanée, absence de microcalcifications diffuses. On obtenait ainsi un effectif de 54 patientes, dont les données sont présentées dans le tableau 23 (page suivante).

TABLEAU 23 : TRAITEMENT CHIRURGICAL ET RESIDU TUMORAL DANS LE GROUPE A BON PRONOSTIC DE CONSERVATION MAMMAIRE (N = 54)

Résidu Tumoral	Traitement Conservateur	Mastectomie	Valeur du (p)
	n = 36 (66.7%)	n = 18 (33.3%)	
Taille moyenne (mm)	8.69 ± 12.03	24.44 ± 19.54	< 0.0006
Médiane	3.5	20	
Min – Max	0 – 45	0 – 80	
Réponse complète	13 (36.1%)	2 (11.1%)	p = 0.0625
Résidu ≤ 20 mm	32 (88.9%)	10 (55.6%)	
Résidu > 20 mm	4 (11.1%)	8 (44.4%)	p = 0.0123

On constate qu'un tiers des patientes de ce sous-groupe ont eu un traitement radical. Parmi celles-ci, la taille moyenne du résidu tumoral était de 24,44 mm et plus de la moitié avaient un résidu inférieur ou égal à 20 mm. Là encore, la différence de réponse pathologique complète mise en évidence entre les deux groupes n'était pas tout à fait significative.

Nous avons donc cherché à savoir si, dans ce groupe de patientes à bon pronostic de conservation mammaire, certains facteurs pouvaient être liés à un résidu tumoral compatible avec un traitement effectivement conservateur, et que nous avons choisi de fixer à 20 mm. Ces résultats sont présentés dans le tableau 24 (page suivante). Nous n'avons pas retrouvé parmi les facteurs histologiques de liaison statistiquement significative. Notamment, les facteurs qui apparaissaient dans notre cohorte comme prédictifs d'une réponse complète ne semblaient pas ici être liés à la conservation mammaire (bien que l'absence des récepteurs aux estrogènes soit proche de la significativité). En revanche, l'existence d'une réponse (partielle ou complète) à l'examen clinique ou à l'imagerie (hormis la mammographie) était significativement prédictive d'un reliquat tumoral de moins de 20 mm, et l'examen qui montrait la plus forte liaison statistique était l'échographie (p=0,017).

Enfin, il semblait que l'augmentation du nombre de cures de chimiothérapie néoadjuvante soit associée à une diminution plus importante de la taille tumorale, avec en moyenne 7,23 cures dans le groupe qui présentait un lésion résiduelle inférieure ou égale à 20 mm contre 6,09 cures chez les autres, bien que cette différence soit à la limite de la significativité (p=0,0871).

TABLEAU 24 : FACTEURS PREDICTIFS DE CONSERVATION MAMMAIRE

	Résidu ≤ 20 mm (n=42)	Résidu > 20 mm (n=12)	p-value
âge	49.61 ± 10.82	53.06 ± 14.36	0.526
taille clinique	36.5 ± 17.0	47.5 ± 13.32	0.131
cT initial			
0	1	0	0.813
1	4	0	
2	27	9	
3	10	3	
cN initial			
0	26	5	0.322
1	16	7	
Type Histologique			
CCI	34	9	0.471
CLI	6	1	
autre	2	2	
SBR (EE)			
1	2	2	0.214
2	22	8	
3	14	2	
SBR (EE) 3			
Non	24	10	0.292
Oui	14	2	
Index mitotique			
1	19	7	0.540
2	8	4	
3	8	1	
KI 67	32.0 ± 26.1	16.2 ± 11.1	0.262
RH			
RO-	18	2	0.128
RO+ RP-	9	3	
RO+ RP+	11	7	
RO			
-	18	2	0.095
+	21	10	
RP			
-	26	5	0.171
+	12	7	
CERBB2			
Non surexprimé	24	11	0.139
Surexprimé	13	1	
“Triple négatif”			
Non	27	10	0.471
Oui	12	2	

TABLEAU 24BIS : FACTEURS PREDICTIFS DE CONSERVATION MAMMAIRE (SUITE)

	Résidu ≤ 20 mm (n=42)	Résidu > 20 mm (n=12)	p-value
<u>Type de chimiothérapie</u>			
Anthracyclines	11	2	
Anthracyclines + Taxanes	30	10	
Taxanes	1	0	0.772
<u>Nombre de cures</u>	7.27 ± 2.27	6.09 ± 1.58	0.087
<u>Trastuzumab</u>			
Non	29	11	
Oui	13	1	0.152
<u>Réponse Clinique</u>			
Complète	22	1	
Partielle	17	6	
Stabilité	1	5	
Progression	1	0	0.001
<u>Réponse Clinique</u>			
Oui	39	7	
Non	2	5	0.004
<u>Réponse Mammographique</u>			
Complète	14	1	
Partielle	8	2	
Stabilité	3	2	
Progression	1	0	0.297
<u>Réponse Mammographique</u>			
Oui	22	3	
Non	4	2	0.241
<u>Réponse Echographique</u>			
Complète	9	0	
Partielle	22	3	
Stabilité	4	4	
Progression	0	0	0.020
<u>Réponse Echographique</u>			
Oui	31	3	
Non	4	4	0.017
<u>Réponse IRM</u>			
Complète	8	1	
Partielle	7	0	
Stabilité	3	4	
Progression	1	0	0.061
<u>Réponse IRM</u>			
Oui	15	1	
Non	4	4	0.028

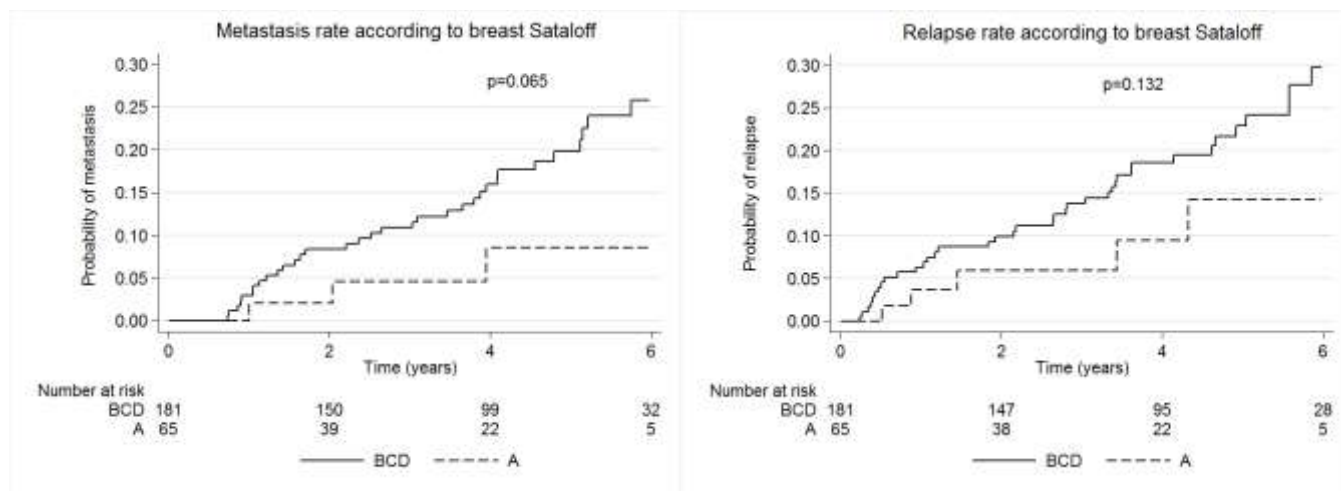
Facteurs influençant la survie et la récurrence

Nous avons comparé les sous-groupes afin de déterminer quels facteurs pouvaient influencer les survies globale et sans récurrence et les taux de récurrence locorégionale et métastatique. Nous n'avons pas testé les facteurs pronostiques déjà connus tels que le grade SBR ou la présence de récepteurs hormonaux mais nous avons plutôt choisi d'analyser les facteurs liés aux modalités de la chimiothérapie néoadjuvante et à la réponse histologique.

Réponse pathologique complète

Dans notre population, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme de survie globale chez les patientes qui présentaient une réponse pathologique complète ($p=0,761$). En revanche, les courbes de rechute métastatique montraient une tendance proche de la significativité à l'amélioration du risque en cas de réponse complète ($p=0,065$). De même, on retrouvait cette tendance non significative pour le risque de récurrence ($p=0,132$).

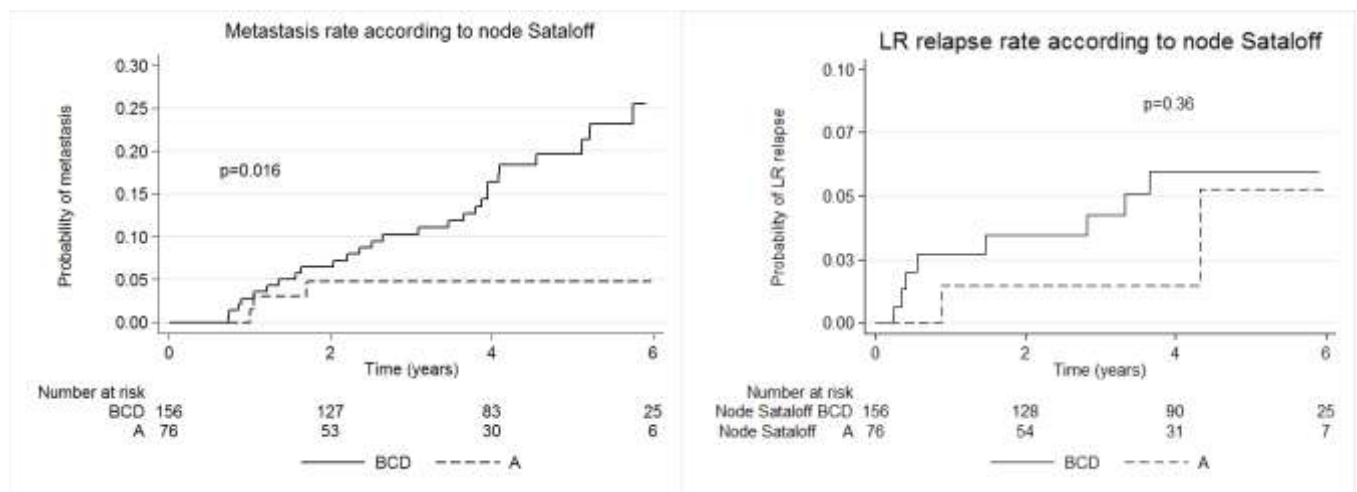
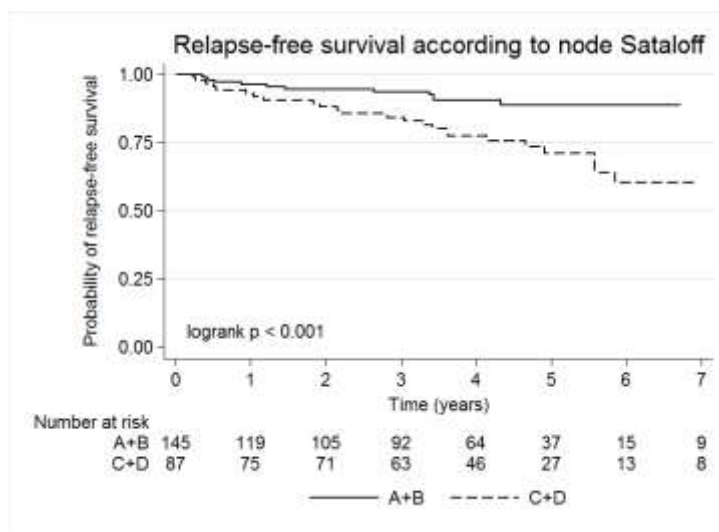
FIGURE 13 : TAUX DE RECURRENCE EN FONCTION DE LA REPOSE TUMORALE



Réponse ganglionnaire

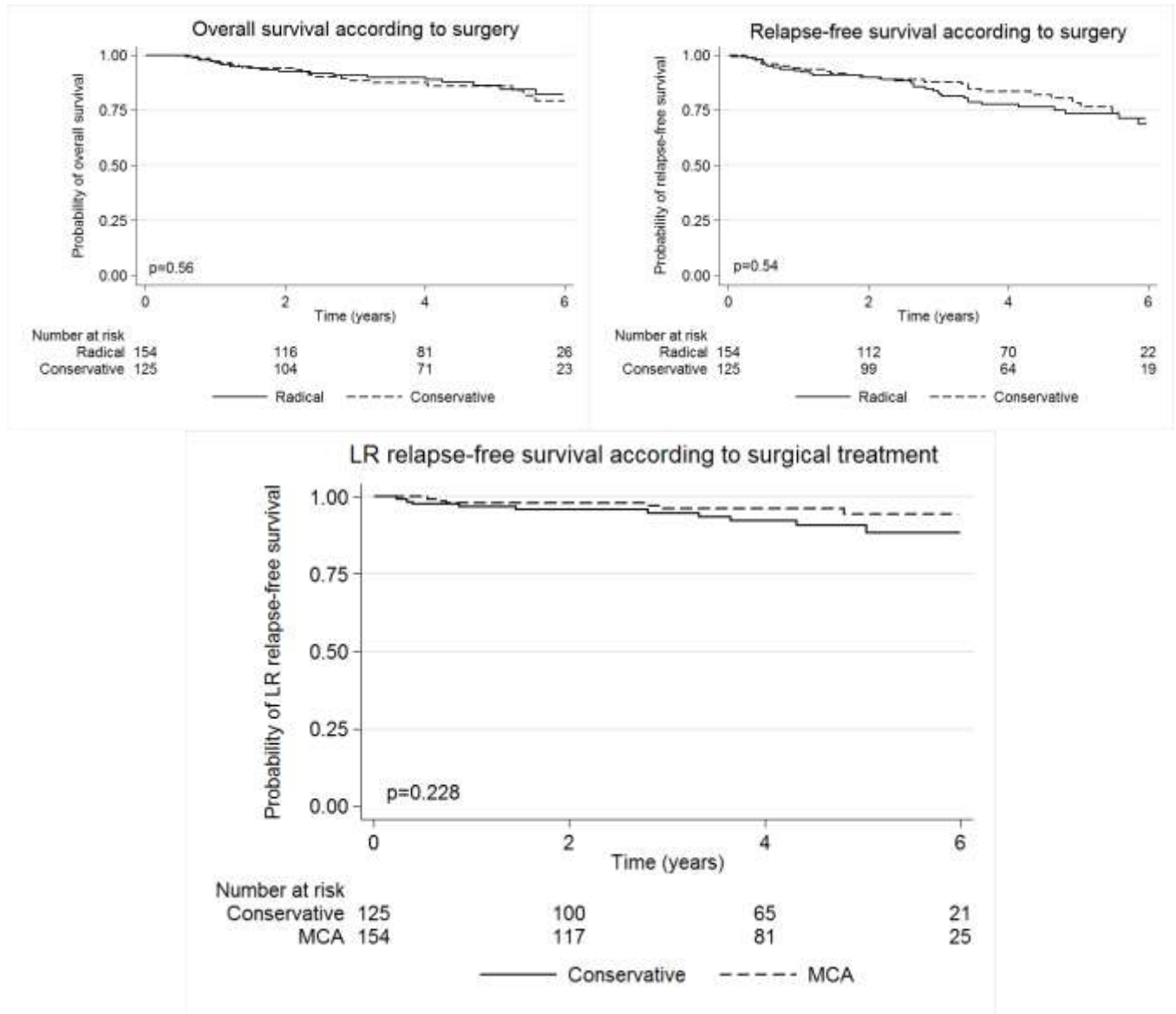
Nous avons constaté que la réponse ganglionnaire était un facteur pronostique important en terme de survie sans récidive et de rechute métastatique (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,016$). Cette tendance était retrouvée pour la récidive locorégionale, de façon non significative ($p = 0,36$).

FIGURE 14 : TAUX DE RECIDIVE EN FONCTION DE LA REPOSE GANGLIONNAIRE



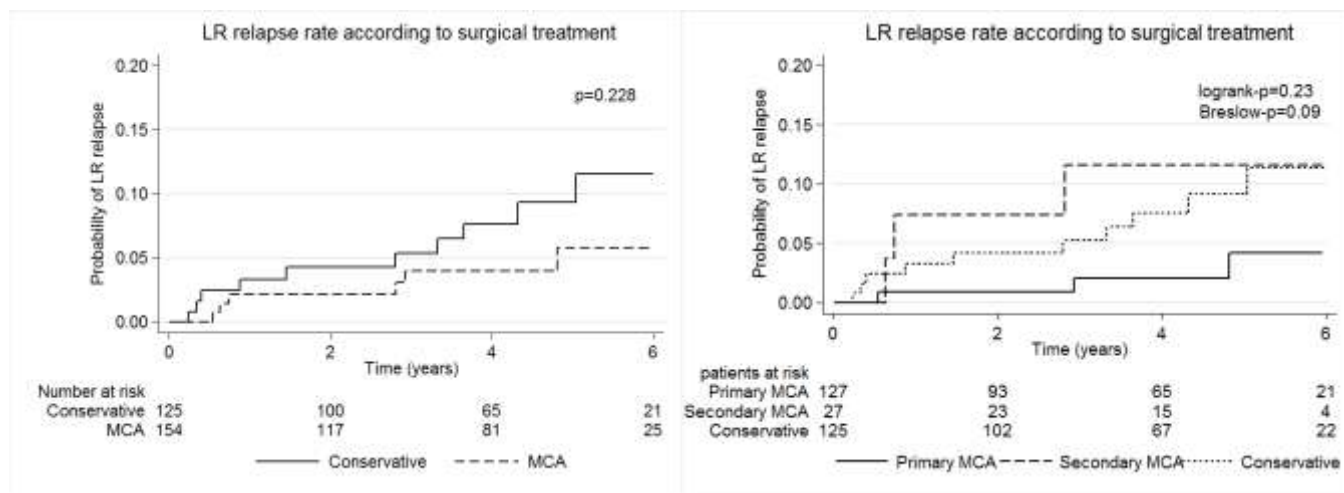
Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme de survie ou de récurrence, notamment locorégionale, selon que la chirurgie était réalisée de façon conservatrice ou radicale.

FIGURE 15 : SURVIE ET RECIDIVE EN FONCTION DU TYPE DE CHIRURGIE



Nous avons étudié plus précisément le taux de récurrence locorégionale selon les modalités de la chirurgie afin de savoir s'il existait une influence lorsque la chirurgie était réalisée en deux temps. Il semblait apparaître que la mastectomie réalisée après l'échec d'une tentative de traitement conservateur était plus à risque de récurrence locorégionale que le traitement conservateur lui-même et, logiquement, que la mastectomie d'emblée. Cette différence n'était pas significative, mais on approchait de la significativité lorsqu'on comparait les valeurs à l'aide du test de Breslow, qui accorde plus de poids aux événements précoces. Ces résultats sont présentés sur la [figure 16](#), page suivante.

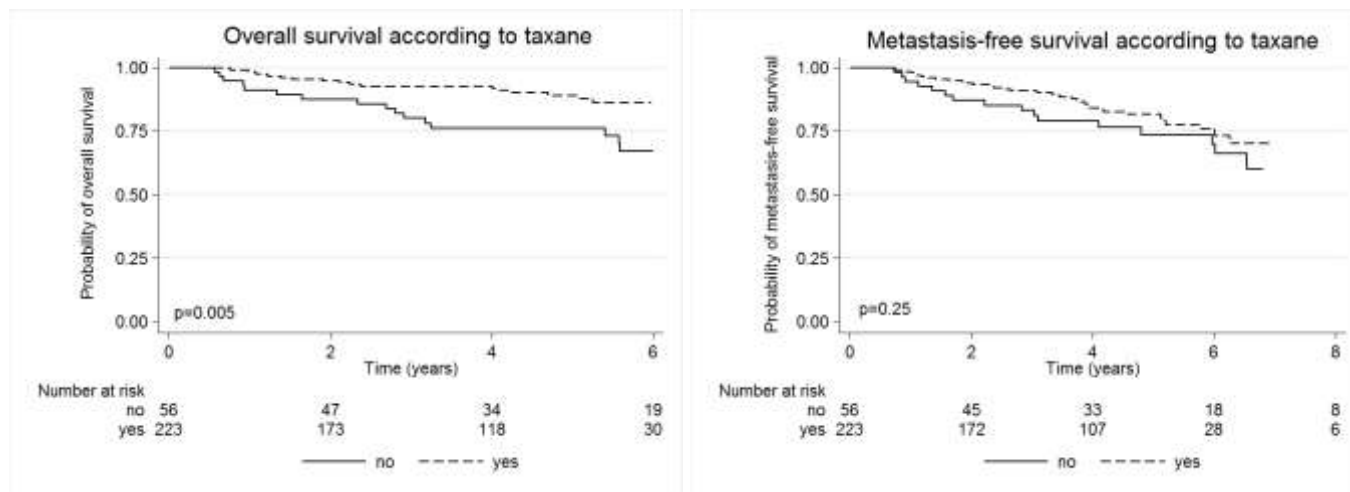
FIGURE 16 : RECIDIVE LOCOREGIONALE SELON LES MODALITES DE LA CHIRURGIE (D'EMBLEE / EN 2 TEMPS)



Modalités de la chimiothérapie

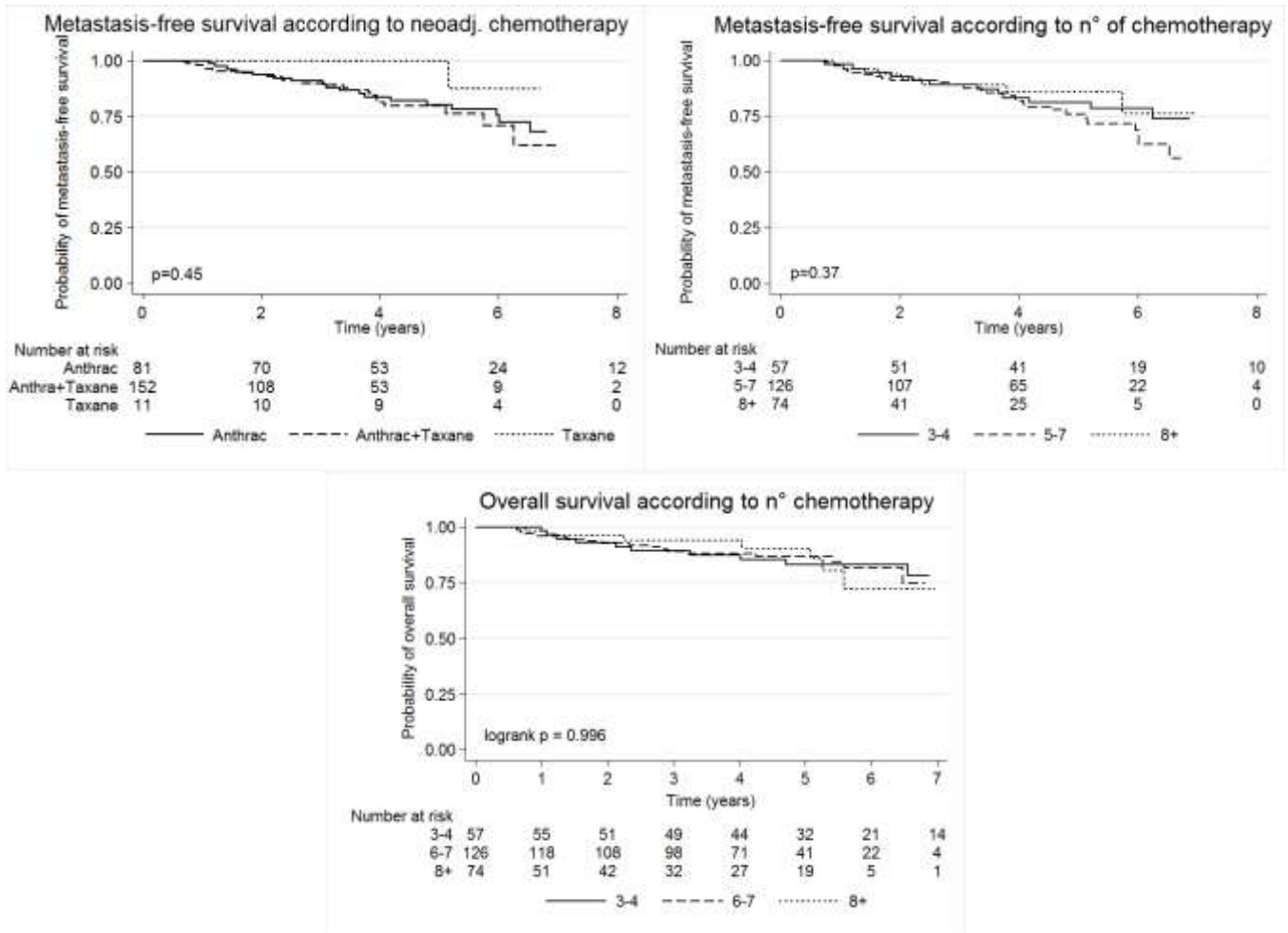
Nous avons constaté une augmentation de la survie globale chez les patientes qui avaient reçu des taxanes ($p=0,005$), sans pouvoir en revanche confirmer l'amélioration du risque de rechute métastatique ($p=0,25$).

FIGURE 17 : SURVIES GLOBALE ET SANS METASTASE SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE



Le nombre de cures ou le type de protocole de chimiothérapie reçus **en néoadjuvant** ne semblaient pas avoir d'influence sur les survies globale et sans récurrence métastatique (cf [figure 18](#) page suivante).

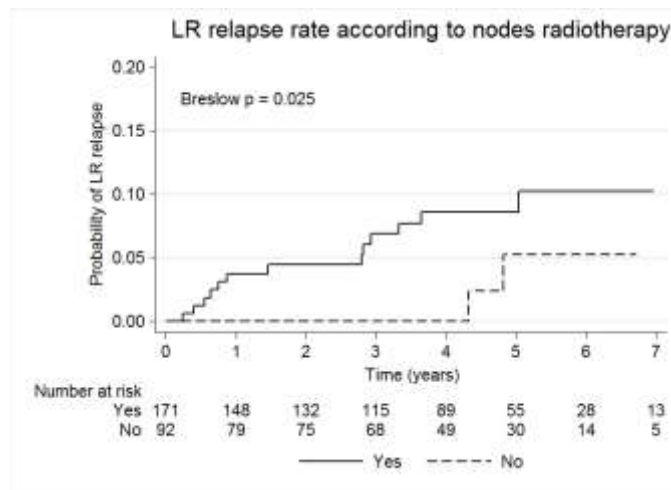
FIGURE 18 : SURVIE GLOBALE ET SANS METASTASE SELON LES MODALITES DE LA CNA



Modalités de la radiothérapie

Nous avons constaté dans notre série que les patientes qui n'avaient pas reçu d'irradiation ganglionnaire présentaient une augmentation du risque de rechute locorégionale (p=0,025).

FIGURE 19 : TAUX DE RECHUTE LOCOREGIONALE SELON L'IRRADIATION GANGLIONNAIRE



DISCUSSION

Population étudiée

Avec un âge moyen de 49 ans et 11% de patientes de moins de 35 ans, on constate que notre cohorte était un peu plus jeune que la population habituellement concernée par le cancer du sein, probablement parce que chez ces patientes l'enjeu de la conservation mammaire est prépondérant. De même, on retrouvait logiquement une proportion importante de lésions volumineuses, avec 87% de lésions T2-T3 et une taille échographique moyenne de 27,2 mm. Même si le seul critère de taille ne devrait pas suffire à indiquer la chimiothérapie néoadjuvante, il est évident qu'il incite, notamment lorsqu'il n'y a pas d'autres contre-indications à la conservation mammaire, à se donner une chance de réaliser une chirurgie conservatrice.

Les caractéristiques histologiques des tumeurs de notre population étaient cohérentes avec les indications connues de chimiothérapie puisqu'il s'agissait le plus souvent d'un type canalaire (86%) de haut grade (94% de grade 2 et 3). Le profil biologique, avec 31% de récepteurs hormonaux négatifs, presque une tumeur sur quatre qui surexprimait HER2 et 19% de « triples négatifs », présentait des facteurs de mauvais pronostic qui sont également des facteurs prédictifs de réponse au traitement (10).

Une critique importante que l'on peut formuler à propos de notre cohorte concerne le manque d'homogénéité des protocoles de chimiothérapie. Du fait du caractère rétrospectif, bi-centrique et de la large période d'évaluation, il existait une disparité des prises en charges et seulement 60% de la population a reçu un protocole néoadjuvant classique par anthracyclines et taxanes. Pour autant, beaucoup de patientes de notre étude (n=61, 22%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante comportant dans 79% des cas un taxane (portant à plus de 76% la proportion de patientes traitées par anthracyclines et taxanes). Or, si l'ajout des taxanes en néoadjuvant peut améliorer la réponse complète, comme on l'a vu avec les résultats du NSABP B-27, il n'y a pas de différence en terme de survie selon que les taxanes sont donnés en adjuvant ou en néoadjuvant (28). Depuis les résultats du NSABP B-27, de l'essai d'Aberdeen et de l'ECTO, il existe un consensus en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante séquentielle par anthracyclines suivies de taxanes (28,29,32). Cependant, la question du nombre de cures reste à déterminer et à ce jour, les protocoles diffèrent entre les deux centres de notre étude avec 3 FEC 100 + 3 TXT au centre René Gauducheau et 4 FEC 100 + 4 TXT à la Pitié-Salpêtrière.

De même, et du fait d'un recueil remontant jusqu'en 2001 certaines patientes de notre cohorte qui surexprimaient CerbB2 n'ont pas reçu de trastuzumab (8 sur 58, soit 13,8%). L'apport considérable du trastuzumab en terme de réponse tumorale chez les patientes HER2 positives a été démontré notamment par Buzdar et Gianni (36,38), et cette disparité dans notre cohorte a probablement modérément diminué le taux de pCR.

Enfin, il existait parfois dans notre cohorte une discordance entre les données de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire et celles de la biopsie (ce qui explique une légère différence entre le nombres de patientes HER2 + ou RH + et le nombres de patientes traitées par trastuzumab ou hormonothérapie). Cette remarque soulève le problème de l'importance cruciale de la qualité de la biopsie qui va déterminer l'indication et le type de chimiothérapie néoadjuvante.

Réponse tumorale

Résultats de la réponse

Nous avons retrouvé dans notre population traitée par chimiothérapie néoadjuvante un taux de réponse objective (réponses cliniques complète et partielle) de 89%, un taux de réponse clinique complète (cCR) de 43% et un taux de réponse pathologique complète mammaire (pCR) de 26,4%. Après la chimiothérapie, 62,5% des patientes ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire (Sataloff NA+NB). Comme on peut le voir dans le tableau 25, ces résultats sont comparables à ceux de la littérature.

TABLEAU 25 : TAUX DE REPONSE DANS NOTRE SERIE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE

Etude	N	Protocole de chimiothérapie	Taux de réponse	Taux de cCR	Taux de pCR	Taux de patientes N-
Powles, 1995 (23)	105	MMM + tamoxifène	85%	NC	10%	NC
NSABP B-18, 1997 (25)	747	4 AC	80%	36%	9%	42%
EORTC 10902, 2001 (27)	350	4 FEC	49%	6,6%	4%	38%
Aberdeen, 2002 (32)	162	4CVAP 4TXT vs 8CVAP	85% vs 64%	56% vs 33%	31% vs 15%	58% vs 67%
ECTO, 2005 (29)	448	AP + CMF	78%	49%	23%	60%
NSABP B-27, 2006 (28)	803	4AC + 4TXT	90.7%	63.6%	26.1%	49.2%
Notre étude	279	Hétérogène	89%	43%	26,4%	65,2%

MMM = méthotrexate, mitoxantrone +/- mitomycine ; CMF = Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU

CVAP = Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone

Nous avons convenu de ne prendre en compte pour la mesure du résidu tumoral que le contingent infiltrant, la réponse pouvant donc être considérée comme complète lorsqu'il ne persistait qu'un contingent in situ. Cette situation concernait 10 des 65 patientes (15,4%) classées Sataloff TA. Ceci correspond au stade 2 de la classification de Chevallier (70), mais nous avons préféré la classification de Sataloff (71), qui est plus consensuelle et plus souvent retrouvée dans la littérature. Nous avons fait ce choix car on sait que le carcinome intra-canalair ne répond pas à la chimiothérapie, on ne peut donc pas évaluer la réponse au traitement sur ce contingent. En procédant de la sorte, nous nous sommes également alignés sur la littérature (32,29,28,34).

Facteurs prédictifs

L'étude histopathologique des biopsies pré thérapeutiques permet de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Les éléments qui ressortent de la littérature sont :

- Le grade histopronostique : les tumeurs de haut grade et à index mitotique élevé sont associées à de meilleurs taux de réponse (75). Les marqueurs de prolifération (Ki-67, phase S) seraient également prédictifs de réponse histologique mais les études à ce sujet rapportent pour le moment des résultats contradictoires.
- Le statut hormonal : l'absence de récepteurs aux estrogènes semble associée à une meilleure réponse (76).
- Le type histologique : les carcinomes de type lobulaire répondent moins bien à la chimiothérapie néoadjuvante. Plusieurs études (77–79) ont comparé la chimiosensibilité du type lobulaire au type canalaire et retrouvent – quel que soit le protocole de chimiothérapie utilisé – un taux de pCR plus faible en cas de CLI (1 à 3% vs 8 à 15%).
- La taille tumorale : les meilleurs taux de réponse histologique et clinique sont observés pour des tumeurs de petite taille (80,26).
- La surexpression de CerbB2 : en 2005, Rouzier a retrouvé un taux de pCR plus élevé (45%) chez les patientes dont la tumeur surexprime HER2, sans utilisation de trastuzumab (81). Le dosage plasmatique de l'HER-2/neu a également été proposé récemment pour prédire et monitorer la réponse à la CNA (82).

En 2010, les résultats de l'étude GeparTRIO mettaient en évidence comme facteurs prédictifs de pCR l'âge (inférieur à 40 ans), un grade histopronostique élevé, une petite taille tumorale, et l'absence de récepteurs hormonaux (83).

Dans notre étude, nous avons retrouvé comme facteurs prédictifs indépendants de la réponse pathologique complète l'absence de récepteurs aux estrogènes (OR=3,85 ; IC=[1,69 – 8,33]), un index mitotique élevé (OR=3,71 ; IC=[1,26 – 10,98]) et la surexpression de HER2 (OR=2,64 ; IC=[1,13 – 6,16]). Ces résultats sont donc concordants avec la littérature. La taille tumorale qui a été décrite comme facteur prédictif ne ressortait pas de l'analyse multivariée dans notre étude mais il existait une tendance non significative (p=0,074). A l'issue de notre travail, il nous a semblé que l'index mitotique était plus pertinent que le grade SBR pour prédire la réponse complète.

Actuellement, des facteurs moléculaires de prédiction de la réponse sont à l'étude, tels que l'expression cytoplasmique de la poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARP) qui semble être un facteur de mauvais pronostic associé à un profil d'agressivité de la tumeur. Von Minckwitz a ainsi montré que des taux cytoplasmiques élevés de PARP étaient associés à une meilleure pCR (26,5% vs 19,1% pour des taux intermédiaires et 8% pour des taux nuls, p<0,001) (84).

Evaluation radio-clinique de la réponse

Fiabilité de l'examen clinique

Dans la littérature, l'examen clinique est peu performant pour évaluer la réponse tumorale puisqu'il tend le plus souvent à minorer le volume résiduel (85). Les phénomènes d'œdème, de nécrose et de fibrose post-chimiothérapie peuvent fausser l'évaluation de la taille tumorale. Dans la série de Feldman, un résidu tumoral histologique persistait chez 45% des patientes en cCR et inversement, 60% des patientes en pCR avaient un résidu tumoral palpable (86). Dans l'étude de Rosen, on retrouve un coefficient de corrélation de seulement 0,65 entre la taille estimée par l'examen clinique et celle mesurée par l'analyse anatomopathologique (87).

Pourtant, dans notre étude, l'analyse du Δ moyen, qui correspondait à la différence entre la taille réelle du reliquat tumoral à l'analyse anatomopathologique et la taille estimée par les différents examens (tableau 21), montrait avec une erreur moyenne de moins d'un millimètre (0,94) que l'examen clinique permettait une bonne estimation de la réponse. Cependant, l'écart type restait important (figure 10) et la valeur prédictive de la réponse complète, c'est à dire la probabilité de pCR en cas de cCR était faible, à 61,5%.

De manière générale, dans la pris en charge d'une patiente traitée par chimiothérapie néoadjuvante, l'évaluation clinique initiale et le suivi de la réponse tumorale par la palpation devraient être réalisés par le même opérateur, a fortiori le chirurgien puisque cette évaluation va orienter son geste. On pourrait également proposer, notamment en cas de cancer inflammatoire, de réaliser un suivi photographique des lésions à consigner dans le dossier.

Bilan sénologique classique

Si la mammographie reste utile pour la recherche des microcalcifications, elle ne permet une évaluation de la taille tumorale que lorsque le sein est peu dense et que la masse est bien circonscrite. Ainsi, dans la série de Balu-Maestro, l'évaluation par mammographie n'était estimée correcte que dans 38% des cas (88).

L'échographie en revanche, est plus performante dans le sein dense, permet la recherche d'une multifocalité, et va guider la biopsie. C'est également un examen intéressant pour évaluer l'extension ganglionnaire. Combinée à la mammographie, elle montre dans l'étude de Peitinger une sensibilité de 78,6% pour prédire la pCR et une estimation correcte de la taille résiduelle (à 5 mm près) chez 69% des patientes (85).

Dans notre série, l'examen d'imagerie le plus « pessimiste » était l'échographie avec un pourcentage de réduction tumorale moyen de 52,64% et seulement 23,91% des patientes en situation de réponse radiologique complète. Au contraire, la mammographie était l'examen le plus « optimiste » avec une réduction tumorale moyenne de 79,02% et plus de la moitié des patientes (50,81%) en réponse complète. Comme pour Peitinger, l'examen qui avait la meilleure valeur prédictive positive pour la réponse pathologique complète dans notre série semblait être l'échographie (68,2%). Ces résultats sont confirmés sur la [figure 10](#), qui représente la distribution du Δ (taille réelle – estimée) des différents examens d'imagerie : l'échographie restait un examen précis pour évaluer le reliquat tumoral (écart-type le plus faible) et la mammographie sous-estimait le résidu.

Apport de l'IRM

Ces dernières années, l'IRM a étendu ses applications à l'imagerie du sein. L'aspect typique d'une lésion cancéreuse mammaire est un hyper signal spontané T2 avec une prise de contraste rapide et intense après injection de gadolinium (pic de rehaussement précoce), suivi d'une chute rapide du signal (« wash-out »). L'IRM est l'examen le plus fiable pour évaluer la taille tumorale initiale et l'extension en profondeur et le plus sensible pour la recherche de multicentricité. En revanche, elle a une spécificité variable avec un taux de faux positifs élevé (notamment chez les femmes jeunes). En effet, la détection de foyers supplémentaires va imposer la réalisation de biopsies supplémentaires avant de débiter le traitement, source de stress et de morbidité. De plus, lorsque ces lésions n'ont pas de traduction échographique, il faut parfois recourir à des biopsies sous IRM, dont l'accessibilité peut être difficile et retarder d'autant plus le traitement.

La morphologie initiale en IRM est un facteur prédictif du type de réponse puisqu'il apparaît que les tumeurs uni-centriques, bien limitées ont une forte probabilité de régression concentrique et homogène tandis que les tumeurs à rehaussement régional mal défini, spiculées ou multifocales ont plus de risque de fragmentation et de marges chirurgicales positives (89,90).

En ce qui concerne l'évaluation de la réponse tumorale, la série de Balu-Maestro montrait une mesure de la taille résiduelle correcte dans 63% des cas pour l'IRM, contre 52% pour l'examen clinique, 38% pour la mammographie et 43% pour l'échographie (88). La corrélation entre la taille mesurée à l'IRM et celle mesurée par l'anatomopathologie variait de 0,75 à 0,89 selon les séries (87,91,92).

Enfin, certains auteurs ont décrit une évaluation de la réponse par IRM plus particulièrement adaptée chez les patientes qui présentaient une tumeur surexprimant HER2 (93).

Au vu de nos résultats, l'analyse du tableau 21 est particulièrement intéressante. En effet, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, l'IRM présentait dans notre série un caractère prédictif assez médiocre. Notamment, la valeur prédictive négative pour la réponse complète, c'est à dire la probabilité qu'il persiste un résidu tumoral histologique lorsque qu'il y en a un à l'IRM, est la plus mauvaise (68,7%). Cela signifie (dans notre étude) que non seulement la réalisation de l'IRM dans le bilan d'évaluation n'apporterait pas beaucoup d'amélioration au diagnostic de pCR (les sensibilité et valeur prédictive positive sont très médiocres), mais en plus qu'elle inciterait faussement le chirurgien à faire un traitement radical ou en tout cas une exérèse plus large qu'il ne faudrait. Cette surestimation du résidu tumoral est confirmée par l'analyse du Δ moyen qui est le seul négatif, ce qui est bien visible sur la figure 10.

Cependant, il faut modérer l'interprétation de ces résultats par une critique concernant l'effectif limité. En effet, nous ne disposons pour l'analyse de l'évaluation radiologique post-chimiothérapie que des données des patientes de la Pitié-Salpêtrière (n=125), parmi lesquelles 80 avaient eu une IRM (64%). De plus, il pouvait exister un biais du fait qu'on considérait en réponse pathologique complète des patientes chez qui pouvait persister un résidu sous forme de carcinome *in situ* ayant une traduction à l'IRM. Après vérification des résultats, on retrouvait effectivement parmi les 15 patientes en pCR (Sataloff TA) dont l'IRM retrouvait un reliquat lésionnel, 5 patientes (33%) avec un résidu intra-canalair exclusif. Cependant, la pertinence de l'IRM dans le diagnostic de carcinome *in situ* reste controversée (94). On peut aussi évoquer des images faussement positives liées à la fibrose séquellaire d'une nécrose tumorale.

En marge des critères directs de la classification RECIST 1.1, il existe à l'IRM des critères indirects tels que des modifications de la courbe de rehaussement traduisant des perturbations de la vascularisation tumorale. Cheung a décrit une disparition du pic de rehaussement précoce dans 40% des cas (95), qui, pour Balu-Maestro, est prédictive de bonne réponse histologique (88). Dans la série de Rieber, les patientes répondeuses présentaient un aplatissement de la courbe et une disparition du phénomène de « wash-out » (96).

Enfin il faut citer comme perspective d'avenir l'IRM de diffusion (97,98). Il existe à la Pitié-Salpêtrière un projet d'essai prospectif visant à tester la valeur du coefficient de diffusion apparent (ADC) pour évaluer la réponse précoce à la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein.

Chirurgie et conservation mammaire

Choix du traitement chirurgical

Les patientes de notre série étaient revues par le chirurgien à l'issue du traitement. Dans les cas où le rapport du volume tumoral résiduel sur le volume mammaire était jugé suffisant, un traitement conservateur de type zonectomie, tumorectomie ou quadrantectomie était proposé. Dans certains cas, ce traitement était réalisé par une technique d'oncoplastie. Dans les autres cas (réponse insuffisante ou fragmentée), l'indication initiale de mastectomie radicale modifiée selon Patey était maintenue. Le tableau 26 présente les résultats de conservation mammaire dans notre série par rapport à ceux décrits dans la littérature.

TABLEAU 26 : TAUX DE CONSERVATION MAMMAIRE DANS NOTRE SERIE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE

Etude	N	Stade	Protocole de chimiothérapie	Taux de réponse	Taux de conservation mammaire
Powles, 1995 (23)	105	T1-T3	MMM + tamoxifène	85%	87%
NSABP B-18, 1997 (25)	747	Opérable	4 AC	80%	67%
EORTC 10902, 2001 (27)	350	T1-T4	4 FEC	49%	23%
Aberdeen, 2002 (32)	162	T3-T4	4CVAP 4TXT vs 8CVAP	85% vs 64%	67% vs 48%
ECTO, 2005 (29)	448	T2-T3	AP + CMF	78%	65%
NSABP B-27, 2006 (28)	803	Opérable	4AC + 4TXT	90.7%	NC
Notre étude	279	T0-T4	Hétérogène	89%	45%

MMM = méthotrexate, mitoxantrone +/- mitomycine ; CMF = Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU

CVAP = Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone

Le taux de conservation mammaire dans notre série semble relativement faible par rapport aux données de la littérature, mais il faut rappeler qu'il y avait une forte proportion de tumeurs volumineuses (87,4% de T2-T3) et même quelques patientes avec une lésion T4b (n=13). D'autre part, nous avons exprimé le taux de chirurgie conservatrice *en intention de traiter*, c'est à dire en tenant compte d'une éventuelle reprise chirurgicale radicale pour des marges non saines, ce qui n'est pas toujours le cas dans la littérature. Cette notion est cruciale car un nombre important des patientes de notre série a eu une chirurgie en 2 temps : 12,9% de l'effectif global mais 23,7% des traitements conservateurs réalisés dans un premier temps soit, en cas de tentative initiale de conservation mammaire, presque un risque sur 4 de ré-intervention, pour avoir alors une mastectomie dans 3 cas sur 4.

Le pourcentage d'atteinte des marges dans notre population peut paraître important (25,7%) mais il n'est que légèrement supérieur à celui retrouvé par Geneviève Soucy (21%) dans sa série de 76 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante (43).

On constate à l'analyse de la [figure 11](#) (patientes prises en charge à la Pitié-Salpêtrière, n=70), que parmi les 5 motifs invoqués pour justifier la mastectomie, figurent 4 éléments qui étaient présent avant le début du traitement (multifocalité, taille tumorale initiale indépendamment de la réponse à la chimiothérapie, microcalcifications étendues et extension cutanée initiale). Les données de la littérature sont à ce jour nombreuses pour dire que la CNA permet des taux de survie et de récurrence identiques à la chimiothérapie adjuvante, son objectif principal devrait être la conservation mammaire (31). On peut donc se poser la question de la justification de la mise en place initiale du protocole néoadjuvant. Cependant, on peut comprendre que le chirurgien propose un tel traitement même s'il peut douter des perspectives de conservation mammaire. En effet, compte tenu des résultats similaires en terme de survie et de récurrence, la proposition de chimiothérapie néoadjuvante peut se justifier comme une alternative chez une patiente qui reçoit difficilement la perspective d'un traitement radical, afin de lui laisser du temps pour effectuer son travail d'acceptation. Ainsi, on constate dans notre série que 10% des patientes, au terme de leur traitement, étaient elles-mêmes demandeuses d'une mastectomie.

Parfois le motif de traitement radical invoqué par le chirurgien était plus subjectif : le jeune âge de la patiente faisant craindre la récurrence locale, un type histologique lobulaire, une surveillance s'annonçant aléatoire. Au contraire, on note que dans notre série, la localisation tumorale n'apparaissait pas comme un facteur déterminant pour le choix du traitement chirurgical (2,86%).

S'il était attendu que le résidu tumoral moyen soit plus important chez les patientes ayant eu un traitement radical, on peut s'étonner qu'il n'y ait pas de différence du taux de réponse complète entre les deux groupes, et surtout qu'on trouve un reliquat lésionnel de moins de 20 millimètres dans plus de 60% des cas de mastectomie (mais ces résultats ne tenaient pas compte de la présentation initiale).

L'analyse du sous groupe avec critères de « bon pronostic de conservation » retrouvait toujours un taux élevé (33%) de mastectomies dont plus de la moitié (56%) avec résidu <20mm. On peut penser qu'un certain nombre aurait pu être évitées, et donc que les indications chirurgicales sont rendues particulièrement difficiles, probablement comme on l'a vu plus haut parce que les différents examens manquent de pertinence pour l'évaluation du résidu tumoral. A noter qu'on peut aussi être influencés par des critères subjectifs tels que la crainte du risque de récurrence locale, évoqué par le NSABP B-18 (99), voire par le souhait de la patiente.

L'équipe de Rouzier a cherché à établir un score de prédictivité de la conservation mammaire, dans le but de fournir un outil d'aide à la décision thérapeutique (100,101). Ce nomogramme prenait en compte la taille tumorale, le grade histologique, le type histologique, la multicentricité, et le statut des récepteurs hormonaux. De la même manière, nous avons cherché à déterminer les facteurs prédictifs de conservation mammaire avec l'idée d'établir un score qui permettrait d'améliorer les indications chirurgicales. Malheureusement, il ne semble pas qu'il y ait dans notre série d'élément suffisamment significatif dans ce sens. Ceci peut s'expliquer principalement par un faible effectif (54 patientes), l'existence de données manquantes et le caractère rétrospectif de notre étude. Cependant, il est intéressant de constater qu'il existe une tendance non significative à ce que le nombre de cures de CNA augmente les chances de faible résidu tumoral et donc de conservation mammaire. Ces résultats inciteraient à réaliser un schéma de type 4 FEC100 puis 4 TXT plutôt que 3 FEC100 3 TXT. Un poster présenté récemment au congrès de San Antonio (102), qui retrouvait une amélioration du taux de pCR avec 6 FEC 100 vs 4 FEC 100, semblait appuyer cette hypothèse, mais des études prospectives randomisées sont nécessaires.

On pourrait émettre une réserve quant à l'analyse de ces résultats, du fait qu'on ne prenait pas en compte le carcinome *in situ* dans l'évaluation de la réponse. Cependant, après vérification des résultats, seules 3 patientes parmi les 18 mastectomies de ce sous-groupe (17%) avaient un contingent intra-canalair de plus de 30%.

Geste axillaire

Dans notre série, toutes les patientes ont eu un curage axillaire en même temps que la chirurgie mammaire. Le nombre de patientes sans atteinte ganglionnaire au décours de la CNA était de 125 soit 65,2% de l'effectif, contre 151 (54,1%) avant le traitement mais ces chiffres sont difficilement comparables entre eux car l'évaluation initiale était purement clinique.

Parmi les patientes qui avaient bénéficié de la technique du ganglion sentinelle, le taux de détection était de 94% et le taux de faux négatifs de 14,3%, ce qui suggère la faisabilité de la technique après chimiothérapie néoadjuvante. Cependant ces résultats sont peu interprétables compte-tenu de l'effectif (n=50) et du fait que ces patientes étaient déjà incluses dans l'essai GANEA (63).

L'étude GANEA 2 dont les résultats sont prochainement attendus apportera des réponses quant à la valeur de la technique chez les patientes initialement N+, et sur le suivi de patientes initialement N- qui n'auront pas eu de curage.

On peut également signaler une nouvelle technique présentée à San Antonio cette année (la technique MARI), qui consiste à marquer par un grain d'isotope avant CNA les ganglions initialement atteints afin d'en réaliser l'exérèse sélective à l'issue du traitement (103).

Survie et récurrence

Réponse pathologique complète et survie

Dans les différents travaux qui ont étayé la pratique de la chimiothérapie néoadjuvante, il est apparu que la réponse tumorale était corrélée à de meilleurs résultats à long terme en ce qui concerne la survie et la récurrence.

Déjà Bonadonna en 1998 avait noté que la réponse pathologique mammaire ($p=0,034$) et ganglionnaire ($p<0,001$) étaient corrélées à la survie sans récurrence (24). Kuerer retrouve également dans ses travaux une amélioration de la survie sans récurrence en cas de réponse pathologique mammaire complète (80,104). L'essai du NSABP B18 retrouvait pour la survie sans maladie un risque relatif de 0,47 ($p<0,0001$) en cas de pCR.

Plusieurs travaux (24,26–28,104,105) montrent que la survie globale est significativement meilleure chez les patientes en réponse pathologique complète : le NSABP B-18 retrouvait un risque relatif de 0,32 ($p<0,0001$) et l'étude de l'EORTC un risque relatif de 0,86 ($p<0,0008$).

S'appuyant sur ces résultats, beaucoup d'études réalisées par la suite sur la chimiothérapie néoadjuvante ont choisi la pCR comme objectif principal et c'est également le cas de notre étude.

Cependant nous ne retrouvions pas le caractère pronostique décrit dans la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que certaines de nos patientes ont reçu une chimiothérapie en deux temps avec anthracyclines néoadjuvantes et taxanes adjuvants. Sachant que les taxanes améliorent les chances de réponse complète (28–30), certaines patientes répondeuses auraient donc probablement pu être en réponse complète si elles avaient reçu les taxanes avant la chirurgie. On a donc probablement opéré des patientes de bon pronostic qui auraient pu être en pCR. Cependant l'analyse du sous-groupe de patientes qui ont reçu l'association des deux drogues en néoadjuvant ne retrouve pas non plus d'association statistique entre la pCR et la survie mais les courbes restent au dessus et l'amélioration de la survie sans récurrence est confirmée. Ce peut être dû au faible effectif.

Cette hypothèse est illustrée par les résultats du NSABP B-27 qui mettait également en évidence un effet positif de la pCR sur la survie globale cependant, alors que le groupe qui recevait des taxanes en néoadjuvant avait un taux de pCR bien meilleur, il n'y avait pas de différence de survie globale ou sans maladie entre les trois groupes (26,28). Ceci remet en question la place de la pCR comme seul indicateur de la survie et de la récurrence.

Il existait également d'autres biais dans notre étude qui peuvent expliquer l'absence de corrélation entre la pCR et les résultats de survie et de récurrence : l'effectif et le nombre d'événements étaient relativement faibles, et les facteurs prédictifs de pCR mis en évidence étaient également des facteurs de mauvais pronostic.

CNA et micrométastase

Un des objectifs théoriques initialement définis de la chimiothérapie néoadjuvante était le traitement précoce de la micrométastase occulte. Mais la littérature n'a pas pu le confirmer, et dans la plupart des essais majeurs qui comparaient chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante, la survie globale était identique (23,26–29,31). Dans notre étude, un argument en ce sens pourrait être apporté par les figures 13 et 14, qui montrent que les patientes en réponse pathologique complète mammaire (tendance proche de la significativité : $p=0,065$) et ganglionnaire ($p=0,016$) avaient moins de risque d'évolution métastatique.

Cependant, si dans notre série l'ajout des taxanes (quelque soit le moment de la stratégie thérapeutique) améliorait la survie globale (figure 17, $p=0,005$) il n'existait pas d'influence des modalités et du nombre de cures de la chimiothérapie **néoadjuvante** sur la survie globale et la rechute métastatique (figure 18). Ceci ne va pas dans le sens de cette hypothèse et l'enjeu principal reste donc la conservation mammaire.

Cette voie reste tout de même à explorer, et JY Pierga a montré que la présence de cellules circulantes après chimiothérapie néoadjuvante pour cancer du sein (indépendamment de la réponse au traitement) était un facteur prédictif de récurrence métastatique (106).

S'il existe un consensus sur l'utilisation de la radiothérapie après chirurgie conservatrice (y compris en cas de chimiothérapie néoadjuvante), avec pour objectif la diminution du risque de récurrence locale, sa place chez les patientes qui ont eu une mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante reste débattue et à l'heure actuelle, aucun essai prospectif randomisé n'a été réalisé en ce sens. En situation adjuvante, il a été démontré qu'elle améliorait le pronostic (récurrence locale et survie globale), notamment chez les patientes qui présentaient un envahissement ganglionnaire supérieur à 3 ganglions (8,9). Cependant, l'interprétation et l'implication pour le risque de récurrence locorégionale du stade clinique initial et du stade anatomopathologique final restent à déterminer.

Buchholz en 2002 a analysé rétrospectivement 150 dossiers de patientes prises en charge au M.D. Anderson par chimiothérapie néoadjuvante suivie de mastectomie, et les a comparés à un groupe de patientes traitées par mastectomie puis chimiothérapie adjuvante (107). Il apparaissait que les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante avaient un risque plus important de récurrence locorégionale, y compris lorsqu'elles étaient appariées par sous-groupes de taille de résidu tumoral. Malgré le « down-staging » anatomopathologique, le risque de récurrence locorégionale n'était pas abaissé parmi les patientes de stade clinique similaire qui avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante, ce qui inciterait plutôt à tenir compte de la présentation initiale pour les indications de radiothérapie.

Dans les essais du NSABP (B-18 et B-27), aucune patiente n'a reçu d'irradiation post-opératoire après mastectomie. Après 8 ans de recul, l'analyse des deux cohortes (2 192 patientes) retrouvait comme facteurs prédictifs de récurrence locorégionale la taille et le statut ganglionnaire cliniques avant chimiothérapie, et les réponses mammaire et ganglionnaire au traitement. Mc Guire a quant à lui analysé avec un suivi médian de 62 mois une cohorte de 106 malades opérées par mastectomie et qui présentaient une réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante (108). Il retrouvait chez les patientes porteuses d'une tumeur de stade III un bénéfice de la radiothérapie par rapport aux patientes non irradiées sur la récurrence locale (7,3% vs 33,3% ; $p=0,040$), mais également sur la survie sans récurrence et la survie globale.

L'ensemble de ces résultats, bien que limités par leur caractère rétrospectif, suggère que les patientes porteuses d'un cancer localement avancé bénéficient d'une radiothérapie indépendamment de la réponse à la chimiothérapie (109).

Dans notre étude, nous avons montré qu'une irradiation limitée au sein ou à la paroi était associée à une augmentation du risque de récurrence locorégionale ($p=0,025$). Ce résultat inciterait à prendre en compte pour les indications de radiothérapie plutôt la présentation initiale que les éléments présents après chimiothérapie néoadjuvante

Influence du type de chirurgie sur la récurrence

On sait que la chirurgie conservatrice, lorsqu'elle est réalisée avant la chimiothérapie, augmente le risque de récurrence locorégionale sans toutefois modifier la survie globale (6). Si l'étude du NSABP B-18 a évoqué une augmentation du risque de récurrence locorégionale avec l'option néoadjuvante (26), cette tendance n'a pas été confirmée par la suite (27–31). Enfin Soucy a montré en 2008 que l'atteinte des marges d'exérèse n'était pas plus fréquente en cas chimiothérapie néoadjuvante (43).

Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas d'augmentation du risque de récurrence locorégionale en cas de chirurgie conservatrice ($p=0,228$). Ce résultat est très important car il signifie que cet argument ne devrait pas être avancé pour proposer un traitement radical aux patientes en dehors des autres indications de mastectomie.

De même, l'analyse de la [figure 16](#) est particulièrement intéressante. Elle montre, même si cette tendance n'est pas significative ($p=0,09$), qu'une mastectomie après échec de traitement conservateur était non seulement plus à risque de récurrence locorégionale que la mastectomie d'emblée, mais également que le traitement conservateur lui-même. On a ainsi l'impression qu'en « poussant » les indications de chirurgie conservatrice, on augmente le risque de récurrence locorégionale, même si on réalise une mastectomie de rattrapage. On comprend donc l'importance d'une bonne évaluation du résidu lésionnel afin de porter la bonne indication chirurgicale.

CONCLUSION

La chimiothérapie néoadjuvante est une option reconnue pour la prise en charge des tumeurs du sein de volume trop important pour une chirurgie conservatrice d'emblée. La littérature a montré qu'elle permettait une augmentation du taux de conservation mammaire avec une survie équivalente, sans augmenter le risque de récurrence notamment locorégionale.

Nous avons réalisé une étude originale rétrospective bi-centrique de 279 patientes prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein, avec un suivi médian de 53,4 mois. Le taux de réponse pathologique complète dans notre cohorte était de 26,4% et le taux de conservation mammaire de 44,8%. Nous avons identifié comme facteurs prédictifs indépendants de la réponse pathologique complète l'absence de récepteurs aux estrogènes, un index mitotique élevé, et la surexpression de CerbB2.

En dehors des facteurs de réponse complète, l'élément clé mis en lumière par notre étude est la difficulté des indications chirurgicales après chimiothérapie néoadjuvante : il est apparu que nous avons probablement fait trop de mastectomies, mais également qu'un échec de traitement conservateur exposait à une augmentation de la récurrence locorégionale. On voit donc les enjeux qui existent autour de l'évaluation radio-clinique de la réponse tumorale et la nécessité d'améliorer notre sensibilité diagnostique pour affiner nos indications.

A l'avenir, des études prospectives devraient être réalisées afin d'établir un score sur les éléments radiologiques, clinique et biologiques qui permettent de poser l'indication d'un traitement conservateur.

REFERENCES

1. HCL, InVS, INCa, Francim, Inserm. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. 2010 avr;
2. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Bara S, Bouvier A-M, et al. Survie des patients atteints de cancer en France: principaux résultats de la première étude du réseau des registres français des cancers (Francim). *Oncologie*. 2007 sept 12;9:574–80.
3. INCa. Survie attendue des patients atteints de cancer en France : état des lieux. 2010 avr;
4. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998;52(1-3):227–37.
5. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 nov;19(5):403–10.
6. 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 jun;28(3):289–94.
7. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol.* 2007 mar;82(3):265–71.
8. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N. Engl. J. Med.* 1997 oct 2;337(14):949–55.
9. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J. Clin. Oncol.* 2000 aug;18(15):2817–27.
10. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):136–41.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011 aug;22(8):1736–47.
12. Welcome to Adjuvant! Online [Internet]. [cité 2011 sept 17]; Available from: <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
13. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 may 16;351(9114):1451–67.

14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005 oct 20;353(16):1673–84.
15. Moore MP, Ihde JK, Crowe JP Jr, Hakes TP, Kinne DW. Inflammatory breast cancer. *Arch Surg.* 1991 mar;126(3):304–6.
16. 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(1):53–9.
17. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res.* 1987 jul 15;47(14):3889–94.
18. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer.* 1988 dec 15;62(12):2507–16.
19. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, Auclerc G, Housset M, Auclerc M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer.* 1988 may 15;61(10):1977–82.
20. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990 oct 3;82(19):1539–45.
21. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O’Shaughnessy J, Bader JL, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;23(5):949–60.
22. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer.* 1994 jan 15;73(2):362–9.
23. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O’Brien ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995 mar;13(3):547–52.
24. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998 jan 1;16(1):93–100.

25. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Clin. Oncol.* 1997 jul;15(7):2483–93.
26. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008 feb 10;26(5):778–85.
27. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 2001 nov 15;19(22):4224–37.
28. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006 may 1;24(13):2019–27.
29. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin. Cancer Res.* 2005 dec 15;11(24 Pt 1):8715–21.
30. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J. Clin. Oncol.* 2005 apr 20;23(12):2676–85.
31. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg.* 2007 oct 1;94(10):1189–200.
32. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response With Docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002 mar 15;20(6):1456–66.
33. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin. Breast Cancer.* 2002 oct;3 Suppl 2:S69–74.
34. von Minckwitz G, Blohmer J-U, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann. Oncol.* 2005 jan;16(1):56–63.
35. Van Pelt A, Mohsin S, Elledge R, Hilsenbeck S, Gutierrez MC, Lucci J, et al. Neoadjuvant Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Breast Cancer: Preliminary Results. *Clinical Breast Cancer.* 2003 dec 1;4(5):348–53.

36. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005 jun 1;23(16):3676–85.
37. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin. Cancer Res*. 2007 jan 1;13(1):228–33.
38. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 jan 30;375(9712):377–84.
39. von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S, Blohmer J-U, Costa S-D, Fasching PA, et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. *Ann. Oncol*. 2011 feb;22(2):301–6.
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 jan;45(2):228–47.
41. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi DG, Singletary SE, Ibrahim NK, Strom EA, et al. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1999 dec;213(3):895–900.
42. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu T-K, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007 dec 1;110(11):2420–7.
43. Soucy G, Bélanger J, Leblanc G, Sideris L, Drolet P, Mitchell A, et al. Surgical Margins in Breast-Conservation Operations for Invasive Carcinoma: Does Neoadjuvant Chemotherapy Have an Impact? *J Am Coll Surg*. 2008 jun;206(6):1116–21.
44. Regaño S, Hernanz F, Ortega E, Redondo-Figuero C, Gómez-Fleitas M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World J Surg*. 2009 oct;33(10):2082–6.
45. Bong J, Parker J, Clapper R, Dooley W. Clinical series of oncoplastic mastopexy to optimize cosmesis of large-volume resections for breast conservation. *Ann. Surg. Oncol*. 2010 dec;17(12):3247–51.

46. Styblo TM, Lewis MM, Carlson GW, Murray DR, Wood WC, Lawson D, et al. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann. Surg. Oncol.* 1996 jul;3(4):375–80.
47. Deutsch MF, Smith M, Wang B, Ainsle N, Schusterman MA. Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. *Ann Plast Surg.* 1999 mar;42(3):240–4.
48. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, Theriault R, et al. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1999 nov;6(7):671–5.
49. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, Butler CE, Lee GK, Langstein HN, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 sept 1;66(1):76–82.
50. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000 jun 1;88(11):2540–5.
51. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2001 oct;8(9):688–92.
52. Oruwari JUN, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am. J. Surg.* 2002 oct;184(4):307–9.
53. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002 sept 1;95(5):982–8.
54. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J.* 2003 aug;9(4):282–7.
55. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am. J. Surg.* 2003 aug;186(2):102–5.
56. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, Carey LA, Klauber-Demore N. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am. J. Surg.* 2005 sept;190(3):371–5.
57. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000 oct 15;18(20):3480–6.
58. Kang SH, Kim S-K, Kwon Y, Kang H-S, Kang JH, Ro J, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg.* 2004 oct;28(10):1019–24.

59. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Pöstlberger S, et al. Sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy for breast cancer: findings from the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann. Surg. Oncol.* 2008 dec;15(12):3378–83.
60. Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer.* 2007;14(1):10–5.
61. Yu J-C, Hsu G-C, Hsieh C-B, Yu C-P, Chao T-Y. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2007 jan;14(1):174–80.
62. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann. Surg. Oncol.* 2008 may;15(5):1316–21.
63. Classe J-M, Bordes V, Champion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinel et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol.* 2009 feb 10;27(5):726–32.
64. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer.* 2007 apr 1;109(7):1255–63.
65. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim S-K, Kang KW, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007 may;102(3):283–8.
66. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann. Surg. Oncol.* 2007 oct;14(10):2946–52.
67. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005 apr 20;23(12):2694–702.
68. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006 may;93(5):539–46.
69. Cagnat J, Alran S, Savignoni A, Pierga JY, Ngo C, De Margerie V, et al. 317 Predictive factors of negative axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy (NAC): place of a score in decision-making regarding sentinel lymph node after NAC in patients with locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer Suppl.* 2010 mar;8(3):150.

70. 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 jun;16(3):223–8.
71. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J. Am. Coll. Surg.* 1995 mar;180(3):297–306.
72. Beresford M, Wilson G, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Research.* 2006;8(6):216.
73. van Diest PJ, Baak JPA, Matze-Cok P, Wisse-Brekelmans ECM, van Galen CM, Kurver PHJ, et al. Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: Results from the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. *Human Pathology.* 1992 jun;23(6):603–7.
74. Classe JM. Recommandations pour la pratique clinique: Nice, Saint-Paul de Vence 2011. 12^{ème} cours francophone supérieur sur le cancer du sein. 2011 jan 19-22, Nice, France
75. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard J-L, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Oncol.* 2002 apr;20(4):791–6.
76. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br. J. Cancer.* 2003 feb 10;88(3):406–12.
77. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau S-W, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2005 jan 1;23(1):41–8.
78. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouita L, Cohen-Solal C, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann. Oncol.* 2006 aug;17(8):1228–33.
79. Coussy F, Cuvier C, Hamy AS, Giacchetti S, De Roquancourt A, Espié M. Neoadjuvant Chemotherapy in Lobular and Ductal Carcinoma: Comparison of Clinical, Pathological Response Rates and Survival. SABCs Poster Session 1, 2010;
80. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Dhingra K, Hunt KK, Buchholz TA, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am.* 1998 aug;4(4):230–6.
81. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2005 aug 15;11(16):5678–85.

82. Jeon C, Lee JS, Min W. The Predictive Value of Serum Her-2/neu for Response to Anthracycline-Based and Trastuzumab-Based Neoadjuvant Chemotherapy of Advanced Primary Breast Cancer. SABCS Poster Session 3, 2010;
83. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, 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 nov;124(1):133–40.
84. von Minckwitz G, Müller BM, Loibl S, Budczies J, Hanusch C, Darb-Esfahani S, et al. Cytoplasmic poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase expression is predictive and prognostic in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011 jun 1;29(16):2150–7.
85. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006 nov;13(11):1443–9.
86. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986 may;46(5):2578–81.
87. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 nov;181(5):1275–82.
88. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002 mar;72(2):145–52.
89. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol.* 2006 nov;16(11):2549–58.
90. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, et al. MRI for Surgical Planning in Patients with Breast Cancer Who Undergo Preoperative Chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2004 oct 1;183(4):1159–68.
91. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2002 nov;179(5):1193–9.
92. Segara D, Krop IE, Garber JE, Winer E, Harris L, Bellon JR, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol.* 2007 nov 1;96(6):474–80.
93. Chen JH, Feig B, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008 jan 1;112(1):17–26.

94. Thomas J, Evans A, Macartney J, Pinder SE, Hanby A, Ellis I, et al. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *Br. J. Cancer*. 2010 jan 19;102(2):285–93.
95. Cheung Y-C, Chen S-C, Su M-Y, See L-C, Hsueh S, Chang H-K, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003 mar;78(1):51–8.
96. Rieber A, Brambs H-J, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2002 jul;12(7):1711–9.
97. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park I-A, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology*. 2010 oct;257(1):56–63.
98. Belli P, Costantini M, Ierardi C, Bufi E, Amato D, Mule' A, et al. Diffusion-weighted Imaging in Evaluating the Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment. *The Breast Journal* [Internet]. 2011 sept 20 [cité 2011 sept 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929557>
99. 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;(30):96–102.
100. Rouzier R, Mathieu M-C, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay J-R, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer*. 2004 sept 1;101(5):918–25.
101. Rouzier R, Pusztai L, Garbay J-R, Delalogue S, Hunt KK, Hortobagyi GN, et al. Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*. 2006 oct 1;107(7):1459–66.
102. Ramirez-Torres N, Perez-Puentes A, Astudillo-de la Vega H. Effectiveness Analysis of Neoadjuvant Treatment by Using 4FE100C vs 6FE100C in Patients with Advanced Breast Cancer. *SABCS Poster Session 1*, 2010;
103. Vrancken Peeters M-JTFD, Straver M, Donker M, Loo C, Wesseling J, Holtkamp M, et al. Novel Surgical Technique To Assess the Response of Metastatic Axillary Lymph Nodes to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *SABCS Poster Discussion 6*, 2010;
104. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999 feb;17(2):460–9.

105. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J. Clin. Oncol.* 2008 jan 10;26(2):246–52.
106. Pierga J-Y, Bidard F-C, Mathiot C, Brain E, Delaloge S, Giachetti S, et al. Circulating Tumor Cell Detection Predicts Early Metastatic Relapse After Neoadjuvant Chemotherapy in Large Operable and Locally Advanced Breast Cancer in a Phase II Randomized Trial. *Clin Cancer Res.* 2008 nov 1;14(21):7004–10.
107. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 jul 15;53(4):880–8.
108. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau S-WC, Yu T-K, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 jul 15;68(4):1004–9.
109. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J. Clin. Oncol.* 2008 feb 10;26(5):791–7.

INDEX DES ABREVIATIONS

A : adriamycine = doxorubicine
AC : adriamycine + cyclophosphamide
AD : adriamycine + docetaxel
ADC : coefficient de diffusion apparent
AP : adriamycine + paclitaxel (Taxol®)
BMI : Body Mass Index (Indice de Masse corporelle)
BCS : breast conservative surgery
C : cyclophosphamide (Endoxan®)
CCI : carcinome canalaire infiltrant
cCR : réponse clinique complète
CIS : carcinome *in situ*
CLI : carcinome lobulaire infiltrant
CMF : cyclophosphamide + méthotrexate +5-fluorouracile
CMI : chaine mammaire interne
CNA : chimiothérapie néoadjuvante
CVAP : cyclophosphamide + vincristine + doxorubicine + prednisolone
D : docetaxel (Taxotère®)
E : épirubicine (Farmorubicine®)
ECTO : European Cooperative Trial in Operable breast cancer
EE : Elston et Ellis
EGF : Epithelial Growth Factor
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FEC : 5-fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide
GEPAR : German Preoperative Adriamycine-docetaxel
HER2 : Human EGF Receptor 2
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance à 95%
IHC : immunohistochimie
MMM : méthotrexate + mitoxantrone +/- mitomycine
MP : maladie progressive
MS : maladie stable
N : vinorelbine (Navelbine®)
NOAH : Neoadjuvant Herceptin®

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NX : vinorelbine + capecitabine
OR : odds ratio
OS : survie globale (overall survival)
P : paclitaxel (Taxol®)
PARP : poly (adenosine diphosphate-ribose) polymérase
pCR : réponse pathologique complète
RC : réponse complète
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST : response evaluation criteria in solid tumor
RO : récepteurs aux estrogènes
RP : récepteurs à la progestérone OU réponse partielle (critères RECIST)
RR : risque de récurrence
SBR : Scarff-Bloom Richardson
TAC : docetaxel + doxorubicine + cyclophosphamide
TXT : Taxotère®
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
X : capecitabine (Xeloda®)
5-FU : 5-fluorouracile

**LA CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN.
Etude rétrospective bi-centrique de 279 patientes**

RESUME

Introduction : La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est une option qui peut être proposée afin d'augmenter les chances de conservation mammaire. La littérature décrit une meilleure évolution des malades qui sont en réponse pathologique complète (pCR).

Patientes et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective bi-centrique de 279 cas de cancer du sein non métastatique et non inflammatoire traités par CNA. L'objectif principal était de déterminer les facteurs prédictifs de la pCR. Les objectifs secondaires étaient l'analyse des taux de conservation mammaire (BCS), de survie (OS) et de récurrence (RR) dans notre population.

Résultats : Le taux de pCR était de 26,4% et le taux de BCS de 44,8%. Les facteurs prédictifs de la pCR étaient l'absence de récepteurs aux œstrogènes (OR=3,85 ; p=0,001), un index mitotique élevé (OR=3,7 ; p=0,018) et la surexpression de HER2 (OR=2,64 ; p=0,25). Les OS et RR à 5 ans étaient respectivement de 86.1% et 24,2%.

Conclusion : Une CNA devrait être préférentiellement proposée en cas d'absence de récepteurs aux œstrogènes, d'index mitotique élevé et de surexpression de HER2. Des études prospectives sont nécessaires pour améliorer l'évaluation radio-clinique de la réponse et les indications chirurgicales.

MOTS-CLES

CANCER ; SEIN ; CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE ; REPOSE HISTOLOGIQUE COMPLETE