

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 009

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie Obstétrique

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 2014

par

Mathilde RENOUE

Née le 9 octobre 1982 à Angers (49)

**INTERET DE L'IRM MAMMAIRE DANS L'EVALUATION DE LA
REPOSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE POUR
LA DECISION DE CHIRURGIE CONSERVATRICE DES
CANCERS DU SEIN INACCESSIBLES D'EMBLEE A UNE
CONSERVATION MAMMAIRE**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Docteur Magali DEJODE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Merci pour vos enseignements et l'excellent semestre passé dans votre service.

A Monsieur le Professeur Henri-Jean Philippe, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Merci pour vos conseils et votre accompagnement tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Magali Dejode, qui a dirigé cette thèse.

Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant et d'avoir su m'orienter, me conseiller et me rassurer tout au long de ce travail. Merci pour ton enthousiasme et ta bonne humeur communicative!

A Madame le Docteur Isabelle Doutriaux, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Merci pour l'attention que vous avez portée à ce travail et d'avoir accepté de l'éclairer de votre regard de radiologue.

A Madame le Docteur Claire Toquet, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Merci pour l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de le juger.

A Monsieur le Docteur Loïc Champion,

Merci pour vos conseils et votre aide dans l'analyse statistique de ce travail. Vos idées et suggestions ont été précieuses pour développer l'étude de ce sujet.

A tous ceux qui ont participé à ma formation au cours de ces cinq années d'internat, merci de m'avoir enseigné et transmis la passion de notre belle spécialité.

Au CHU de Nantes,

Merci au Professeur Patrice Lopes, au Professeur Paul Barrière, au Docteur Anne-Sophie Coutin, au Docteur Claudine Le Vaillant, au Docteur Christel Nowak, au Docteur Edouard Vaucel, au Docteur Stéphane Ploteau, et à toutes les sages femmes et infirmières de la maternité du CHU de Nantes.

Au Centre René Gauducheau,

Merci au Docteur François Dravet, au Docteur Isabelle Jaffré, au Docteur Virginie Bordes, au Docteur Anne-Laure Bouffaut, au Docteur Jean-François Le Brun, au Professeur Jacques Paineau et au Docteur Emilie Thibaudeau.

Au CHD de La Roche sur Yon,

Merci au Docteur Catherine Soubeyran, au Docteur Carole Damey, au Docteur Mélissa Splimann, au Docteur Pascaline De Blay, au Docteur Valérie Bonnenfant, au Docteur Michel Bertrand et au Docteur Ghislaine Jacqmart.

Merci au Docteur Alain Picaud au Centre Hospitalier de Challans

Au Centre Hospitalier de Cholet,

Merci au Docteur Xavier Aireau, au Docteur Michel Pasco, au Docteur Jean Chantraine, au Docteur Maxime Barré et au Docteur Delphine Ferrier.

A la Cité Sanitaire de Saint-Nazaire,

Merci au Docteur François-Xavier Laurent, au Docteur Sébastien Evrard, au Docteur Lucie Bruneau, au Docteur Julien Bancquart, au Docteur Virginie Troché, au Docteur Françoise Darcel, au Docteur Nadine Allio, au Docteur Hassan Safwan, au Docteur Christophe Drevet et au Docteur Eric Mazerat.

A mes parents,

Les mots vont nécessairement me manquer pour vous exprimer mon éternelle reconnaissance pour votre soutien infaillible et votre bienveillance. Merci d'avoir toujours répondu présents dans les moments de joie comme dans les moments plus difficiles.

A ma soeur Eléonore,

Merci de m'avoir toujours soutenue de près ou de loin. Merci pour ton aide en informatique mais aussi pour ta fantaisie et ton humour. Tu es la meilleure sœur du monde!

A toute ma famille,

Merci pour votre soutien et votre compréhension tout au long de ces années.

A mes amis rencontrés sur les bancs de la Faculté de Médecine de Strasbourg : Morgane, Nathalie, Sophie mais aussi Hervé et Olivier. Merci pour cette amitié qui dure malgré les kilomètres qui nous séparent.

A mes amis nantais : Hélène, Atmann, Emine, Guillaume, Marie, Jeanne, Etienne, Sophie, Greg, Nicolas et Caroline. Merci pour tous ces bons moments « les challanoix »!!

A mes co-internes,

Merci d'avoir partagé les moments de doute et d'angoisse mais aussi les moments de détente tout au long de ces cinq années: Augustin, Aurore G, Laurent, Mélanie, Ariane, Cergika, Céline, Cécile T, Florence, Emilie, Clotilde, Camille, Vincent, Mathilde V, Cécile L, Mathilde S, Pierre, Antoine, Marine, Arnaud, Sofia, Joséphine, Bérénice, Louise, Juliette...

Sommaire

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	5
CONTEXTE	6
1. EPIDEMIOLOGIE	6
2. IRM MAMMAIRE	6
3. EVALUATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE.....	9
4. CHIMIOOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE.....	10
5. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE APRES CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE	12
6. EVALUATION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE SUR LA PIECE OPERATOIRE ...	13
OBJECTIFS.....	14
MATERIELS ET METHODES	14
RESULTATS	18
1. EVALUATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE PAR IRM MAMMAIRE	19
2. EVALUATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE PAR ECHOGRAPHIE MAMMAIRE.....	34
DISCUSSION	38
<i>Comparaison avec l'évaluation de la réponse par échographie</i>	<i>45</i>
<i>Perspectives d'avenir.....</i>	<i>46</i>
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	49

Introduction

Depuis les années 1980 la chimiothérapie néoadjuvante a montré son intérêt dans l'augmentation des taux de chirurgie conservatrice des cancers du sein. Elle a d'abord été utilisée pour des tumeurs localement avancées et inopérables et pour les cancers du sein inflammatoires. Depuis elle est de plus en plus utilisée pour optimiser la chirurgie conservatrice.

Il a été démontré que la chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter le taux de conservation mammaire (1). Selon Von Minckwitz la chimiothérapie première permettrait en effet de passer de 36 à 59% de chirurgie conservatrice (1). Il a également été suggéré qu'elle pourrait améliorer le pronostic des patientes en terme de survie globale (2), ce qui a permis d'élargir ses indications.

L'évaluation de la réponse au traitement néo-adjuvant avec une estimation fiable de la taille tumorale résiduelle est indispensable à la prise de décision concernant la prise en charge chirurgicale. Le choix de la technique chirurgicale la plus adaptée ainsi que le résultat esthétique final dépendent beaucoup de l'estimation du volume tumoral résiduel par rapport au volume mammaire.

L'estimation de la taille tumorale résiduelle par les méthodes conventionnelles de l'examen clinique, la mammographie et l'échographie mammaire s'est révélée relativement peu satisfaisante (3, 4).

L'IRM mammaire fait actuellement partie de l'arsenal diagnostique en sénologie carcinologique. D'accès parfois difficile, elle est plus volontiers utilisée pour le bilan d'extension des carcinomes lobulaires infiltrants à la recherche d'une multifocalité, ainsi que dans l'aide à l'exploration mammaire chez les patientes jeunes ayant des seins denses. L'IRM a également démontré son intérêt dans l'évaluation de la taille lésionnelle initiale (5) et résiduelle après chimiothérapie première (6, 7).

Le service de radiologie de l'institut de cancérologie de l'ouest étant doté d'une IRM permettant un accès relativement aisé à cet examen, il a été décidé de réaliser une IRM mammaire pré-thérapeutique systématique aux patientes pour qui il est prévu une chimiothérapie néoadjuvante, afin de confirmer le caractère unifocal de la lésion et l'absence de contre-indication à la réalisation d'une chirurgie conservatrice. Puis une politique a été adoptée au sein de l'équipe de réaliser une évaluation du résidu tumoral après chimiothérapie première, par la réalisation d'une IRM mammaire en fin de traitement néoadjuvant.

L'objectif de cette étude est d'apprécier l'intérêt de l'IRM mammaire dans l'évaluation de la réponse des carcinomes mammaires infiltrants unifocaux à la chimiothérapie néo-adjuvante pour la décision de la technique chirurgicale.

Contexte

1. Epidémiologie

Avec 48 763 nouveaux cas en France en 2012, le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec un taux d'incidence standardisé de 88 cas pour 100 000 personnes-années. Il a été responsable de 11 886 décès en 2012 (8).

L'incidence du cancer du sein qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000, est actuellement en diminution depuis 2005. La mortalité, estimée à 15,7 pour 100 000 en 2012, est également en diminution de 1,5 % par an depuis 2005 probablement en raison d'un diagnostic à un stade de plus en plus précoce grâce au dépistage et à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (8).

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) (9). D'autres éléments pronostiques ont été plus récemment mis en évidence, tels que la surexpression du gène *CerbB2*, l'existence d'embolies lymphatiques et vasculaires, les marqueurs de prolifération (index mitotique, Ki-67), les marqueurs de l'environnement tumoral (uPA/PAI-1) et plus récemment encore les signatures génétiques qui restent en cours d'évaluation.

2. IRM Mammaire

L'EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) recommande l'utilisation d'appareils d'IRM ayant un aimant d'au moins 1,0 Tesla avec un gradient de plus de 20mT/m et des antennes adaptées pour la réalisation d'IRM mammaires (5).

L'IRM mammaire est un examen qui nécessite une bonne coopération de la patiente. Le bon positionnement de la patiente dans l'antenne est indispensable pour éviter les plis mammaires et les mouvements.

L'IRM mammaire se réalise en décubitus ventral pour limiter les artéfacts liés à la respiration. De préférence elle sera réalisée entre le 6^e et le 13^e jour du cycle menstruel et après un arrêt de 4 semaines en cas de traitement hormonal substitutif de la ménopause (5). Cependant dans le cadre de l'évaluation pré et post-thérapeutique d'une chimiothérapie néoadjuvante, ces recommandations ne sont pas toujours appliquées afin de ne pas retarder la prise en charge thérapeutique.

L'IRM doit comporter des séquences avant injection de produit de contraste, en pondération T1 et T2 avec ou sans saturation de la graisse, afin de différencier les prises de contraste avec masse des prises de contraste sans masse. Un contrôle visuel de la séquence sans injection est indispensable avant de déclencher l'injection du produit de contraste, afin de vérifier le

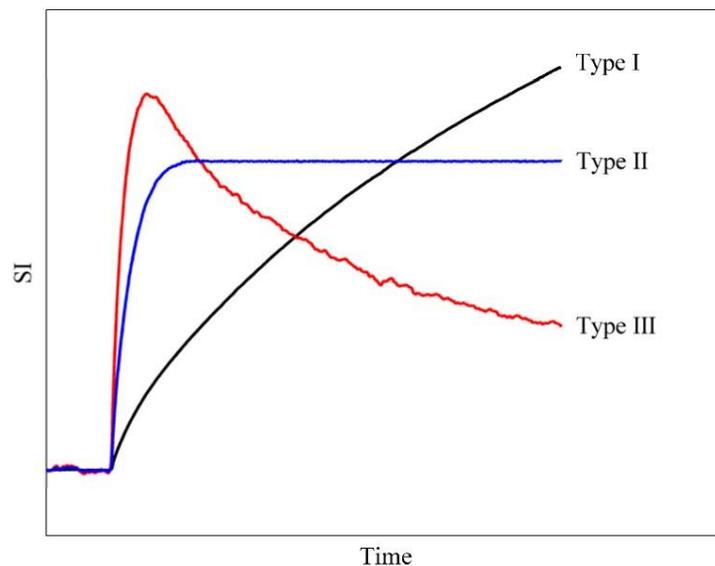
centrage, la bonne qualité de l'image, l'absence d'artéfacts et l'homogénéité de saturation de graisse.

Une série dynamique est ensuite réalisée comprenant une séquence sans injection, suivie de quatre séquences après injection de chélates de gadolinium. Il est recommandé que le produit de contraste soit injecté à la dose standard de 0,1 à 0,2 mmol/kg à la vitesse de 2 à 3 ml/seconde à la seringue électrique suivi d'un rinçage au sérum physiologique (20-30 ml à la vitesse de 2 ml/seconde) (5). Ces séquences sont indispensables à la détection, la caractérisation morphologique et cinétique des rehaussements.

La résolution temporelle est optimale si chaque séquence dure moins de 2 minutes et que l'ensemble de la série dure au moins 7 minutes 30 (5).

Ces caractéristiques temporelles sont adaptées à la cinétique des lésions malignes qui est le plus souvent intense et précoce (maximum de rehaussement obtenu 1 minute 30 à 2 minutes après injection de produit de contraste) avec un lavage tardif (courbe de type III sur la figure 1) (10).

Figure 1: Courbes de rehaussement après injection de produit de contraste : progressive de type I, plateau de type II et lavage de type III (11).



Un traitement des images par soustraction est systématiquement réalisé (par soustraction des images avant injection de celles obtenues après injection du produit de contraste), ce qui permet de sensibiliser la détection des prises de contraste.

La résolution spatiale est primordiale pour permettre la détection de lésions de petite taille et leur caractérisation. Les recommandations préconisent que l'épaisseur des coupes soit inférieure à 3 mm et que la taille des pixels soit isométrique et millimétrique (5).

Les séquences sont réalisées en 2D ou le plus souvent en 3D grâce à l'imagerie parallèle. Les recommandations proposent l'utilisation de matrice élevée d'au moins 256 x 256.

Le choix du plan de coupe est libre mais il est recommandé une exploration bilatérale permettant une lecture comparative (5). En complément des séquences de référence, certains proposent la réalisation de coupes tardives après injection avec saturation de la graisse, séquences dites à « haute résolution », permettant d'effectuer des reconstructions de bonne qualité, et ainsi de mieux visualiser les rehaussements tardifs (12). D'autres séquences telles que la diffusion, la perfusion, la ducto-IRM et la spectroscopie peuvent être utilisées en complément des séquences de référence mais elles demeurent en cours d'évaluation.

L'analyse de la série après injection au temps précoce (à la 2^e minute après injection) permet la détection de la plupart des lésions malignes et reste la plus spécifique. La comparaison aux séquences natives T1 et T2 sans injection permet de différencier les prises de contraste de type masse des rehaussements sans masse.

La caractérisation de la lésion est basée sur l'analyse morphologique et sur l'analyse cinétique du rehaussement. Celle-ci est aidée par la réalisation de courbes lorsque la taille est suffisante pour positionner une région d'intérêt (ROI). Dans le cas contraire, l'analyse visuelle est plus fiable.

Les masses correspondent à des lésions occupant un volume, avec des contours convexes dans les trois plans de l'espace, visibles sur les séquences natives T1 avant injection et T2, sans limite de taille inférieure. Pour les masses il faut définir la forme (ronde, ovale, irrégulière), les contours (lisses, irréguliers, spiculés), l'architecture interne (homogène, hétérogène, annulaire, centrale) ainsi que le type de courbe de prise de contraste (13).

Les rehaussements sans masse correspondent à des prises de contraste n'occupant pas un volume et sans traduction sur les séquences T1 sans injection et T2. Il faut alors définir la distribution (zone focale, régionale, régionale multiple, diffus, linéaire, canalaire, segmentaire) et l'architecture interne (homogène, hétérogène, ponctuée et micro-nodulaire) (12).

Le focus correspond à toute prise de contraste de moins de 5 mm ne correspondant pas à une masse visible en T1 ou T2.

Pour les IRM pré-opératoires réalisées en fin de chimiothérapie néoadjuvante, toute prise de contraste en lieu et place de la lésion tumorale initiale doit être considérée comme résiduelle. Les réponses tumorales observées en IRM après chimiothérapie néoadjuvante sont de trois types : absence de rehaussement, diminution concentrique de taille du rehaussement initial et aspect fragmenté de la réponse avec présence en lieu et place de la lésion initiale, de rehaussements multiples souvent de petite taille (14).

L'IRM dynamique après injection de produit de contraste permet de distinguer la fibrose induite par la chimiothérapie de tissus tumoraux vascularisés en se basant sur des éléments morphologiques et sur les changements dans l'intensité du signal après injection de produit de contraste (15).

Le produit de contraste utilisé a une distribution intravasculaire et interstitielle, ce qui permet d'augmenter l'intensité du signal dans les sites d'angiogénèse. Ceci entraîne une bonne corrélation entre l'intensité du signal et le caractère prolifératif du tissu tumoral résiduel visualisé (15).

La taille initiale de la tumeur est déterminée par le diamètre maximal du rehaussement mesuré sur les images de soustraction ou sur les images natives injectées. La taille du résidu tumoral après chimiothérapie est mesurée sur les images injectées à un temps plus tardif en raison d'une modification de la courbe de prise de contraste qui est généralement plus retardée et plus lente après la chimiothérapie. La taille du rehaussement correspond donc au résidu métaboliquement actif qui peut être différent du volume visualisé sur les séquences sans injection, qui peut comporter de la fibrose post-traitement (16).

Selon les recommandations de Saint Paul de Vence de 2011 (14), l'IRM mammaire post-chimiothérapie est recommandée, à condition de disposer d'une IRM pré-thérapeutique, en raison de sa sensibilité généralement supérieure à l'évaluation par mammographie et échographie dans la littérature (4, 6, 17). Elle doit être réalisée idéalement deux semaines après le dernier cycle de chimiothérapie et deux semaines avant l'acte chirurgical (14).

3. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

A la fin de la chimiothérapie néoadjuvante, une réévaluation du volume tumoral et de la réponse au traitement est nécessaire afin de déterminer quel traitement chirurgical peut être envisagé. 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) (18), qui confrontent le plus grand diamètre de la lésion avant et après traitement et permettent ainsi de classer la réponse en 4 classes : réponse complète, réponse partielle, maladie stable et maladie progressive (Tableau I).

Tableau I: Critères RECIST 1.1 (18)

Réponse complète (CR)	disparition complète de la lésion cible et retour à un petit axe <10mm pour les adénopathies
Réponse partielle (PR)	diminution de diamètre d'au moins 30% des lésions cibles
Maladie stable (SD)	diminution de moins de 30% ou augmentation de moins de 20%
Maladie progressive (PD)	augmentation d'au moins 20% et/ou apparition d'une ou plusieurs lésions nouvelles

4. Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante ou préopératoire consiste en l'administration de traitements cytotoxiques par voie systémique avant la prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive.

Historiquement, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante, a tout d'abord été proposée dans les années 1970 comme traitement de référence des cancers du sein inflammatoire ou localement avancés et non opérables d'emblée (19). La réduction de la taille tumorale observée après chimiothérapie néoadjuvante dans ces indications a fait émerger l'idée de proposer une chimiothérapie première pour les tumeurs opérables mais initialement difficilement accessibles à une chirurgie conservatrice, afin d'augmenter les chances de conservation mammaire.

Les indications actuelles de chimiothérapie néoadjuvante sont donc (14):

- les cancers du sein inflammatoires (T4d) ;
- les tumeurs initialement inopérables (T4 a, b, c et/ou N2 fixé) ;
- lorsque les caractéristiques cliniques et histologiques de la lésion sont une indication à la réalisation d'une chimiothérapie, les tumeurs opérables mais initialement inaccessibles ou difficilement accessibles à une chirurgie conservatrice en raison d'un volume tumoral trop important par rapport au volume mammaire (T2, T3 voire T1 chez les patientes présentant un faible volume mammaire) ou en raison d'une localisation à risque de séquelles esthétiques.

L'idée d'employer la chimiothérapie néoadjuvante dans cette dernière indication répond à un objectif théorique triple: obtenir une réduction de la taille tumorale compatible avec une chirurgie conservatrice, traiter précocement la maladie micro-métastatique et évaluer in vivo la réponse au traitement afin d'identifier des facteurs pronostics et d'adapter les stratégies thérapeutiques (20). Un autre avantage théorique serait que l'administration préopératoire augmenterait l'efficacité de la chimiothérapie en améliorant la diffusion du traitement au sein du lit tumoral grâce à la vascularisation qui est restée intacte avant la chirurgie (4).

Un atout de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport au traitement adjuvant est qu'elle permet d'identifier les patientes ayant une réponse histologique complète. Ces patientes ont clairement été identifiées comme ayant un excellent pronostic avec un risque très inférieur de rechute (21). La chimiothérapie néoadjuvante permet également d'identifier les patientes pas ou peu répondeuses qui peuvent bénéficier de traitements complémentaires tels que la reprise d'une chimiothérapie adjuvante après la prise en charge par chirurgie et radiothérapie (22).

Cette nouvelle attitude thérapeutique pour les tumeurs initialement inaccessibles à une chirurgie conservatrice est possible car il a été démontré qu'une chimiothérapie première ne diminue pas la survie globale, ni la survie sans récurrence par rapport au traitement classique par

chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante. En effet la méta-analyse de Mieog réalisée en 2007 (23) faisant la synthèse de 14 études regroupant 5 500 patientes montre que:

- 10 études (4620 patientes) étudiant la survie globale ne retrouvaient aucune différence significative entre la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante (OR = 0,98 ; IC 95 % = [0,87–1,09]).
- 11 études (5041 patientes) évaluant le taux de récurrence locorégionale, ne montraient pas de différence significative entre la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante (OR=1,12 ; IC= [0,92 ; 1,37]), avec cependant les résultats variant de 2 à 24% de récurrence locorégionale.
- 4 études (2799 patientes) notaient une diminution des complications infectieuses en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

La revue de la littérature montre également une augmentation du taux de conservation mammaire avec dans la vaste étude randomisée de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-18) (20), incluant 1 523 patientes, une augmentation de la conservation mammaire de 12 %, allant jusqu'à 175% si la tumeur initiale mesurait plus de 5 centimètres. Une chirurgie conservatrice a pu être réalisée chez 23 % des patientes initialement prévues pour une mastectomie dans l'essai de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC trial 10902) en 2001 (24) et selon la méta-analyse de Mieog (23), 10 études (incluant 5292 patientes) montraient une augmentation du taux de conservation mammaire de 25 % dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante sans que cela impacte significativement sur le taux de récurrence locorégionale (OR = 1,21 ; IC 95 % = [0,92–1,37]).

Les schémas de chimiothérapie néoadjuvante actuellement recommandés sont 6 à 8 cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane, avec en cas de surexpression d'HER2 des schémas séquentiels associant anthracyclines (trois ou quatre cycles) suivis de l'association de taxanes et de Trastuzumab (trois ou quatre cycles) (14).

De nouveaux traitements sont actuellement en cours d'évaluation. Le Pertuzumab qui est un anticorps monoclonal recombinant humanisé possédant un épitope de liaison à HER2 différent du Trastuzumab. Le TDM1 (ou Trastuzumab Emtansine) qui conjugue un anticorps trastuzumab à une chimiothérapie cytotoxique de type inhibiteur de polymérisation des microtubules. L'anticorps se lie au récepteur HER2 avec la même affinité que le Trastuzumab, le TDM1 est alors internalisé par la cellule ce qui délivre la chimiothérapie directement dans les cellules qui surexpriment HER2 entraînant une inhibition de la croissance et de la division cellulaire (25).

Selon les données de la littérature, les patientes susceptibles de bien répondre à une chimiothérapie néo-adjuvante sont les patientes jeunes (de moins de 35 ou 40 ans qui présentent plus souvent des tumeurs plus volumineuses et prolifératives), les patientes ayant une tumeur qui n'exprime pas le récepteur aux estrogènes (RE), mais aussi une tumeur avec un haut index de prolifération (compte mitotique de 3 ou Ki67 élevé), un grade SBR modifié

par Elston-Ellis élevé, une surexpression de HER2, les tumeurs triple négatives et les tumeurs non lobulaires (14).

Les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante utilisés actuellement sont de plus en plus efficaces, ce qui permet d'envisager une chirurgie conservatrice même en cas de tumeur initiale très volumineuse.

5. Prise en charge chirurgicale après chimiothérapie néoadjuvante

L'enjeu de la chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante est l'obtention de marges d'exérèse saines. Si la réponse à la chimiothérapie n'est pas satisfaisante et qu'un traitement conservateur ne permet pas d'espérer l'obtention de berges saines, une mastectomie devra être réalisée. En cas de réduction suffisante du volume tumoral, permettant d'envisager une chirurgie conservatrice, celle-ci aura bien sûr une motivation esthétique mais son objectif premier reste l'efficacité carcinologique. En effet le statut des marges d'exérèse est un facteur de risque indépendant de récurrence locale qui est elle-même significativement corrélée au risque de développer une maladie métastatique (26).

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. L'oncoplastie permet notamment d'améliorer la prise en charge de certaines localisations tumorales qui présentent un risque élevé de séquelles esthétiques après un traitement chirurgical conservateur (telles que les tumeurs du quadrant supéro-interne, du quadrant inféro-interne et de l'union des quadrants supérieurs). L'étude de Fitoussi en 2010 (27), regroupant 540 patientes, a démontré que la chirurgie oncoplastique offrait une prise en charge efficace et sûre avec une survie globale (92,9 %), une survie sans récurrence (87,9 %) et un taux de récurrence locale (6,8 %) à 5 ans comparables à ceux retrouvés dans la littérature pour les patientes traitées par chirurgie conservatrice simple. De plus les patientes étaient satisfaites du résultat esthétique à 5 ans dans 90,3% des cas.

L'oncoplastie autorise des résections allant jusqu'à 20 à 40% du volume mammaire (28) ce qui a permis de faire évoluer les indications de chimiothérapie néoadjuvante pour chirurgie conservatrice mammaire. Sa place dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein après chimiothérapie néoadjuvante a cependant fait l'objet de 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 dû subir de chirurgie complémentaire (29). 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. En 2010, Bong (30) a réalisé une étude de chirurgie oncoplastique sur 167 patientes dont 35 avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Dans ce travail, 22% des marges étaient insuffisantes (positives ou inférieures à 2 mm) nécessitant une reprise chirurgicale et 6,6 % des patientes ont dû subir un traitement radical par mastectomie. En analyse univariée, la chimiothérapie néoadjuvante était retrouvée comme étant un facteur de risque de marges insuffisantes. Ainsi sur les 8 patientes traitées par oncoplastie après chimiothérapie

néoadjuvante pour des tumeurs T3, 5 patientes (62,5%) avaient une exérèse insuffisante, probablement liée à une mauvaise évaluation de la réponse tumorale.

La réalisation d'un curage axillaire reste encore la prise en charge recommandée en cas de tumeur localement avancée mais de plus en plus d'arguments suggèrent la possibilité de réaliser une recherche de ganglion axillaire sentinelle soit avant, soit après la chimiothérapie néoadjuvante (15).

6. Evaluation de la réponse histologique sur la pièce opératoire

Plusieurs classifications anatomopathologiques ont été proposées pour évaluer la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante. En France, les deux classifications les plus utilisées sont celles de Chevallier (31) et de Sataloff (32) qui étudient la réponse à la fois au niveau du sein et des ganglions. La classification de Chevallier présente la spécificité de décrire la situation de réponse complète du carcinome infiltrant avec persistance de carcinome in situ. La classification de Sataloff, décrit séparément la réponse au niveau mammaire et au niveau ganglionnaire en différenciant les ganglions négatifs, les métastases ganglionnaires et les ganglions « stérilisés » par l'effet de la chimiothérapie. Les tableaux II et III présentent ces deux classifications.

Tableau II: Classification de Chevallier (31)

Stade 1	Absence de toute cellule tumorale et de métastase axillaire
Stade 2	Présence de carcinome in situ sans lésion invasive et absence de métastase axillaire
Stade 3	Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec des 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 III: Classification de Sataloff (32)

Tumeur Primaire Mammaire		Ganglions Axillaires	
TA	Effet thérapeutique total ou presque total	NA	Signes d'un effet thérapeutique, absence de maladie résiduelle
TB	Effet thérapeutique de plus de 50 % mais non total	NB	Absence de métastase ganglionnaire et d'effet thérapeutique
TC	Effet thérapeutique de moins de 50 %	NC	Signes d'un effet thérapeutique, mais métastase axillaire toujours présente
TD	Absence d'effet thérapeutique	ND	Métastase axillaire toujours présente et absence d'effet thérapeutique

L'approche innovante par chimiothérapie préopératoire pour envisager une conservation mammaire a soulevé de nouvelles questions telles que la nécessité de trouver des moyens d'imagerie fiables pour évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie avant la chirurgie mais aussi de définir la place de l'oncoplastie et de la chirurgie conservatrice après ce traitement néoadjuvant.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la performance de l'IRM mammaire dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante dans le but d'envisager une chirurgie mammaire conservatrice. Les mesures obtenues par IRM mammaire en fin de traitement sont comparées aux résultats histologiques qui sont considérés comme le gold standard.

Les objectifs secondaires concernent la conservation mammaire et la comparaison avec la performance de l'échographie mammaire en fin de traitement. Nous avons cherché à étudier si la chirurgie conservatrice avait pu être validée après évaluation de la réponse tumorale par l'IRM mammaire et nous avons comparé les mesures du résidu tumoral obtenues par échographie mammaire pré-opératoire avec les résultats anatomopathologiques.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique étudiant 80 patientes prises en charge au Centre René Gauducheau par chimiothérapie néoadjuvante pour des carcinomes mammaires invasifs uniques, initialement inaccessibles ou difficilement accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée.

Le recueil de données s'est étendu entre le 1^e janvier 2009, date de l'introduction de l'IRM mammaire dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante au centre René Gauducheau, et le 31 octobre 2013.

Les critères d'inclusion étaient toutes les patientes prises en charge entre janvier 2009 et octobre 2013 présentant un carcinome mammaire infiltrant dont le caractère unifocal a été confirmé par IRM mammaire, ayant une indication de chimiothérapie validée en réunion de concertation pluridisciplinaire et chez qui il a été décidé de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante en vue d'une éventuelle chirurgie conservatrice.

Les critères d'exclusion étaient les indications absolues de chirurgie radicale par mastectomie totale: les tumeurs bicentriques ou multicentriques (prouvées par IRM mammaire ou bilan standard mammo-échographique), les cancers inflammatoires, les carcinomes intra-canaux

extensifs associés, les récurrences locales ou locorégionales d'un carcinome mammaire homolatéral ou la découverte d'une maladie métastatique.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une confirmation histologique de la tumeur par microbiopsie. Les mesures initiales de la tumeur ont été réalisées par examen clinique, mammographie, échographie et IRM mammaire. Toutes les patientes incluses ont bénéficié d'un bilan sénologique d'évaluation de la réponse tumorale à la fin du traitement néo-adjuvant et avant la prise en charge chirurgicale (par IRM mammaire, mammographie ou échographie mammaire).

En l'absence de microcalcifications, les patientes ont bénéficié de la mise en place d'un clip intra-tumoral sous contrôle échographique soit avant tout traitement, soit en début de chimiothérapie (après 1 ou 2 cures) afin de permettre le repérage du lit tumoral pour la réalisation du geste chirurgical en cas de réponse complète à l'imagerie et à l'examen clinique.

Les patientes ont bénéficié de chimiothérapies selon différents protocoles utilisés dans le centre entre 2009 et 2013: 3 FEC 100 - 3 Taxotère (+/- Trastuzumab selon l'expression d'HER2), 4 FEC 100 - 12 Taxol hebdomadaire, 6 TDM1-Taxotère (+/- Pertuzumab), 4 Adriamycine- Endoxan- 12 Taxol hebdomadaire.

Toutes les patientes dont la tumeur présentait une surexpression du human epidermal growth factor receptor 2 ont bénéficié d'un traitement par Trastuzumab (Herceptin).

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie première a été réalisée après la dernière cure soit par IRM soit par échographie mammaire car la réévaluation par IRM n'est pas réalisée de manière systématique dans le centre. L'interprétation des images d'IRM a été réalisée par des radiologues expérimentés dans la lecture des IRM mammaires au sein de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes. L'évaluation de la taille tumorale par l'IRM mammaire a été réalisée par la mesure du plus grand axe de la masse dans un plan axial sur les images après injection de chélates de gadolinium.

Avant novembre 2009, les IRM mammaires ont été réalisées sur une IRM 1,5 Tesla (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) et à partir de novembre 2009 sur une IRM 1,5 Tesla (Aera, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Les IRM ont été réalisées avec une antenne dédiée sein (16 canaux), les patientes étant installées en procubitus.

Séquences morphologiques : séquences axiales spin écho T1 et T2 turbo spin écho, 3 mm.

Séquences fonctionnelles : séquences axiales dynamiques avec écho de gradient T1 3D iso 0.9 ; 4 séries après injection de chélates de gadolinium (DOTAREM à la dose de 0,2 cc/kg) avec traitement des images par soustraction.

Parfois une séquence de diffusion a été réalisée : b50/400/800.

L'interprétation et le traitement de l'ensemble des données ont été réalisés sur un logiciel dédié sein.

En fonction de la réponse au traitement néoadjuvant, les patientes ont bénéficié soit d'une chirurgie conservatrice, soit d'une chirurgie radicale.

En cas de réponse satisfaisante au traitement néoadjuvant et décision de réaliser une chirurgie conservatrice, nous avons relevé le type de chirurgie réalisée (tumorectomie simple ou technique d'oncoplastie), la taille de la pièce opératoire (poids et plus grand axe).

Nous avons ensuite observé le nombre de chirurgies validées et le nombre de reprises chirurgicales nécessaires (reprises de berges ou mastectomie de complément).

Un total de 136 patientes a bénéficié d'une IRM mammaire avant une prise en charge par chimiothérapie première entre janvier 2009 et octobre 2013. Parmi elles 80 répondaient aux critères d'inclusion de notre étude.

Nous avons alors séparé les patientes en 2 groupes: les patientes dont la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante était évaluée en fin de traitement par IRM et les patientes dont la réponse à la chimiothérapie première était évaluée par échographie mammaire.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés au groupe dont la réponse était évaluée par IRM mammaire. Nous avons analysé les caractéristiques de la population, les caractéristiques des tumeurs étudiées, les modalités du traitement et les éléments de la réponse histologique.

Nous avons ensuite évalué la performance de l'IRM mammaire pour évaluer la taille tumorale résiduelle en évaluant la concordance entre la taille mesurée par l'IRM post-chimiothérapie et la taille de la lésion mesurée sur la pièce histologique.

Nous avons également étudié la performance de l'IRM en comparant le type de réponse estimé par l'IRM (réponse complète, partielle, maladie stable ou progressive selon les critères RECIST) au type de réponse objectif par l'analyse anatomo-pathologique.

La différence entre la taille tumorale mesurée par l'IRM pré-thérapeutique et la taille mesurée sur l'IRM de fin de traitement néoadjuvant, nous a permis de calculer un taux de réponse à la chimiothérapie. Selon le pourcentage de réponse estimé par l'IRM mammaire nous avons classé les patientes en 4 groupes selon les critères RECIST de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (18).

La différence entre la taille tumorale initiale mesurée par l'IRM mammaire pré-thérapeutique et le gold standard qui est la taille mesurée par l'anatomo-pathologiste sur la pièce opératoire, nous a permis de calculer le pourcentage de réponse mesuré à l'examen histologique. Ceci nous a également permis de classer les patientes en 4 groupes selon les critères RECIST.

La réponse histologique complète est définie comme l'absence complète de tout carcinome au niveau de la pièce de résection glandulaire. Pour certains auteurs la présence d'un reliquat purement in situ, sans composante infiltrante, peut être intégré aux réponses histologiques complètes en raison de l'absence de différence de la survie sans maladie entre ces patientes et celles ayant une absence complète de carcinome résiduel (21) (33). Nous avons donc considéré comme réponse complète, la disparition complète du contingent invasif.

La comparaison du type de réponse obtenu par IRM et par histologie (réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou maladie progressive) nous a permis d'identifier un groupe

de patientes pour qui l'IRM était concordante avec l'histologie et un groupe pour qui l'IRM était discordante.

Afin d'identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une bonne performance de l'IRM mammaire pour évaluer la réponse à la chimiothérapie et prédire la possibilité d'une chirurgie conservatrice, une comparaison de ces 2 groupes de patientes a été réalisée pour :

- les caractéristiques de la population: âge, BMI, statut hormonal ;
- les caractéristiques des tumeurs mammaires: type histologique, grade SBR modifié par Elston et Ellis, expression des récepteurs hormonaux, expression d'HER2 ;
- les délais entre l'IRM post-thérapeutique et la dernière cure de chimiothérapie ;
- les délais entre l'IRM post-thérapeutique et la chirurgie.

Les deux groupes de patientes (IRM mammaire concordante ou discordante) ont également été comparés pour le type de chirurgie réalisée, la taille de la pièce opératoire et le taux de reprises chirurgicales pour berges atteintes, afin d'évaluer si une estimation fiable de la taille tumorale résiduelle permet de réduire le taux de chirurgie initiale non validée.

Dans un deuxième temps nous avons comparé le groupe de patientes dont la réponse à la chimiothérapie première était évaluée par IRM mammaire au groupe évalué par échographie mammaire post-thérapeutique. Une comparaison de ces 2 groupes de patientes a été réalisée pour :

- les caractéristiques de la population : âge, BMI, statut hormonal ;
- les caractéristiques des tumeurs : type histologique, grade de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis, expression de récepteurs hormonaux, expression d'HER2, taille tumorale initiale (clinique, mammographique, échographie et IRM) ;
- les délais entre l'imagerie post-thérapeutique et la dernière cure de chimiothérapie ;
- les délais entre l'imagerie post-thérapeutique et la chirurgie.

La performance de l'échographie a été évaluée par l'étude de:

- la corrélation entre les mesures échographiques en fin de chimiothérapie et les mesures histologiques sur la pièce opératoire
- des taux de chirurgie conservatrice et de reprises chirurgicales.

Pour cette étude, les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et pourcentages. Les données quantitatives sont présentées avec moyenne et écart type, médiane, minimum et maximum. Les comparaisons entre les groupes de patientes sont réalisées à l'aide du t-test de Student (ou du test de Mann-Whitney si nécessaire) pour les variables numériques, du test du Chi-2 (ou du test exact de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives. La corrélation entre les mesures du résidu tumoral réalisées par imagerie (IRM et échographie) et celles obtenues par l'examen anatomopathologique ont été analysées avec le test de corrélation de Spearman. Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Les données ont été analysées sous STATA SE version 10.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA) et sous SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Résultats

136 patientes présentant un cancer du sein ont bénéficié d'une IRM mammaire avant une prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 octobre 2013 au centre René Gauducheau de Nantes.

44 patientes ont été exclues de l'étude en raison de lésions initiales ne permettant pas d'envisager une chirurgie conservatrice après le traitement néo-adjuvant : carcinomes multicentriques ou multifocaux (24 patientes), cancers du sein inflammatoires (8 patientes), lésions présentant un envahissement du muscle pectoral (5 patientes) ou mamelonnaire (2 patientes), volumineuses lésions de carcinome intra-canaulaire extensif associé (2 patientes) et découverte d'une maladie métastatique (3 patientes).

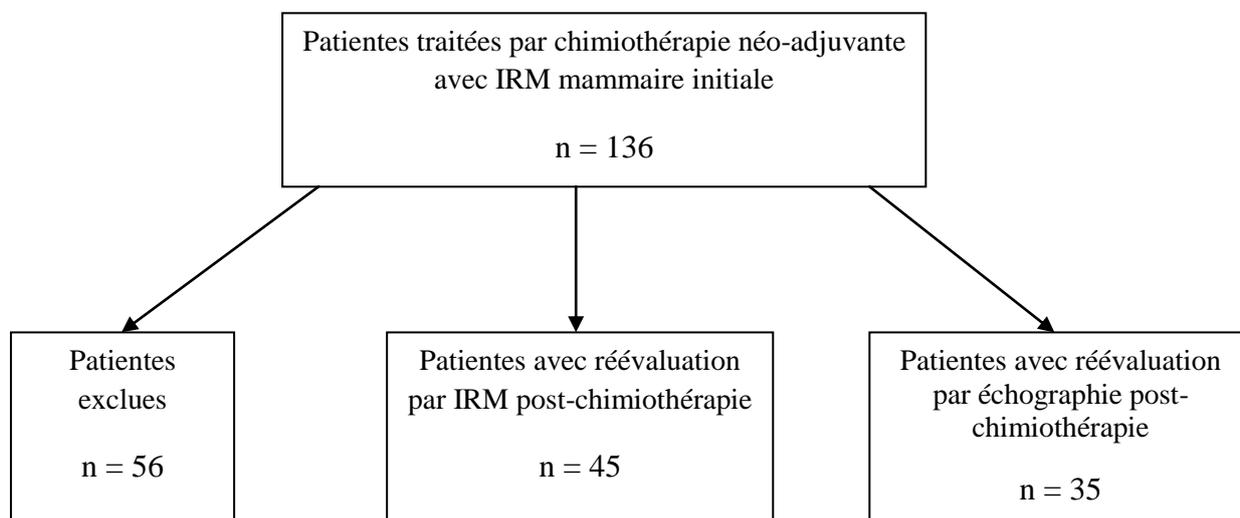
12 patientes ont été exclues en raison de l'absence de réalisation d'une imagerie de réévaluation à la fin du traitement par chimiothérapie : aucun bilan de réévaluation préopératoire ($n = 3$) ou IRM de réévaluation réalisée trop précocement avant la fin de la chimiothérapie néoadjuvante, soit après 4 cures ($n = 4$) ou après 5 cures ($n = 5$), ne permettant pas une analyse fiable des résultats pour notre étude.

45 patientes présentant 48 carcinomes mammaires uniques, ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante en vue d'une conservation mammaire avec évaluation de la réponse par IRM mammaire en fin de chimiothérapie. 3 des patientes incluses présentaient des carcinomes unifocaux bilatéraux avec un total de 48 carcinomes mammaires étudiés.

35 patientes présentant un carcinome mammaire unique et éligibles à une éventuelle chirurgie conservatrice ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante avec évaluation de la réponse par échographie mammaire en fin de chimiothérapie.

Les effectifs de cette étude sont rapportés dans la figure 2.

Figure 2: Flow chart des patientes incluses dans l'étude.



1. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante par IRM mammaire

Nous nous sommes d'abord intéressé au groupe de patientes ayant bénéficié d'une évaluation de la réponse tumorale par IRM mammaire.

Les caractéristiques des 45 patientes incluses sont détaillées dans le tableau IV et les caractéristiques des 48 carcinomes étudiés sont rapportées dans le tableau V.

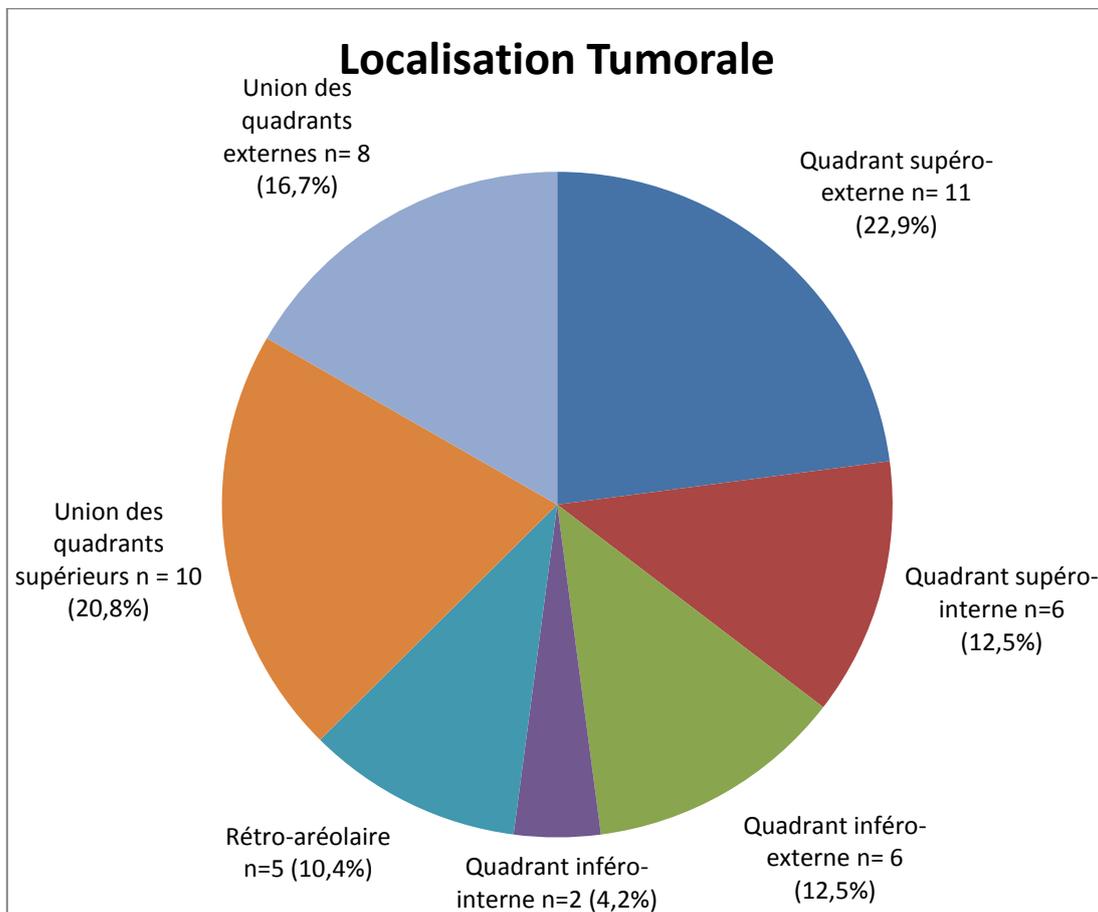
L'âge moyen des patientes incluses était de 49,5 ans allant de 24 à 71 ans. La moitié de ces patientes étaient ménopausées et il s'agissait de carcinomes bilatéraux pour 6,7 % des patientes (n = 3).

La localisation des tumeurs chez les 45 patientes évaluées par IRM mammaire est rapportée dans la figure 3.

Tableau IV: Caractéristiques des 45 patientes incluses.

Age au diagnostic (années)	
Moyenne (écart type)	49,5 ± 11,1
Médiane (Min-Max)	50,0 (24,0 - 71,0)
BMI (kg/m²)	
Moyenne (écart type)	23,8 ± 4,4
Médiane (Min-Max)	24,0 (17,0 - 35,0)
Statut hormonal	
Ménopausées	24 (50 %)
Non Ménopausées	24 (50 %)
Taille de bonnet de soutien gorge	
A	1 (2,4 %)
B	24 (58,5 %)
C	12 (29,3 %)
D	2 (4,9 %)
E	0 (0 %)
F	2 (4,9 %)

Figure 3: Localisation des 48 tumeurs prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante et dont la réponse a été évaluée par IRM mammaire pré-opératoire.



Le stade estimé par l'examen clinique et l'imagerie initiale était T2 dans 64,6 % des cas, T3 dans 25,1 % des cas, T1 dans 8,3 % des cas et T0 dans 2,1 % des cas. Une tumeur T0 et deux tumeurs T1 étaient des lésions controlatérales de tumeurs plus volumineuses (T2 et T3) ayant motivé l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante en vue d'une conservation mammaire. Le type histologique était un carcinome canalaire infiltrant pour 83,3 % des tumeurs biopsiées et un carcinome lobulaire infiltrant pour 16,7 % des tumeurs. Le grade histologique (SBR modifié Elston Ellis) était un grade II pour 30 tumeurs (62,5 %), un grade III pour 17 tumeurs (35,4 %) et un grade I pour une tumeur controlatérale d'une tumeur de grade III (2,1%). L'expression des récepteurs hormonaux était positive pour 22 carcinomes (45,8 %), négative pour 17 carcinomes (35,4 %) et dissociée (RE+, RP-) pour 9 carcinomes (18,8 %). HER2 était surexprimé pour 12 tumeurs soit 25,0 % des cas (cf. tableau V).

Tableau V: Caractéristiques des 48 carcinomes étudiés

	n	%
Type histologique		
Carcinome Canalaire Infiltrant	40	83,3
Carcinome Lobulaire Infiltrant	8	16,7
Grade SBR Elston-Ellis		
I	1	2,1
II	30	62,5
III	17	35,4
Récepteurs Hormonaux		
Positifs	22	45,8
Négatifs	17	35,4
Dissociés	9	18,8
HER2		
Surexprimé	12	25,0
Non exprimé	36	75,0
Stade tumoral avant traitement		
cT0	1	2,1
cT1	4	8,3
cT2	31	64,6
cT3	12	25,0
Statut ganglionnaire avant traitement		
cN0	25	52,1
cN1	21	43,8
cN2	2	4,2

Les tailles tumorales initiales (mesurées par examen clinique, mammographie, échographie et IRM mammaire) et post-thérapeutiques (mesurées par IRM mammaire et pour certaines patientes également par mammographie ou échographie) sont rapportées dans le tableau VI.

Les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante réalisés pour les 48 tumeurs étudiées comportent uniquement des protocoles séquentiels à base d'anthracyclines suivies de taxanes, avec du Trastuzumab (Herceptin) en cas de surexpression d'HER2. Ces protocoles sont recensés dans le tableau VII.

Tableau VI: Tailles tumorales mesurées pour les 48 carcinomes étudiés.

	Moyenne	Médiane	N
Taille clinique pré-thérapeutique (mm)	37,3 ± 16,3	40,0 (0 – 70)	47
Taille mammographique pré-thérapeutique (mm)	30,0 ± 17,3	29,0 (0 – 71)	47
Taille échographique pré-thérapeutique (mm)	29,8 ± 14,1	29,5 (0 – 75)	48
Taille IRM pré-thérapeutique (mm)	38,9 ± 18,3	37,5 (7 -101)	48
Taille mammographique post-chimiothérapie (mm)	22,4 ± 18,0	21,5 (0 – 60)	16
Taille échographique post-chimiothérapie (mm)	15,9 ± 12,2	14,0 (0 – 40)	18
Taille IRM post-chimiothérapie (mm)	18,2 ± 18,8	15,0 (0 – 70)	48
Taille histologique (mm)	18,2 ± 20,9	14,5 (0 – 100)	48

Tableau VII: Type de chimiothérapie administré pour les 48 carcinomes inclus.

	n	%
Type de chimiothérapie		
3 FEC 100 - 3 Taxotère	38	79,2
TDM1-Taxotère	9	18,7
4 Adriamycine Endoxan – 12 Taxol	1	2,1
Trastuzumab		
Oui	3	6,3
Non	45	93,7
Pertuzumab		
Oui	6	12,5
Non	42	87,5
Nombre de cures		
6	47	97,9
16	1	2,1

Le délai moyen entre la réalisation de l'IRM post-chimiothérapie et la chirurgie était de 23,9 jours \pm 10,8 (allant de 1 à 56 jours). Deux patientes présentaient des délais de 41 et 56 jours en raison de l'apparition d'une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation et une reprogrammation de la chirurgie. Le délai moyen entre la dernière cure de chimiothérapie et la réalisation de l'IRM post-thérapeutique était de 11,4 jours \pm 6,2 (allant de 0 à 26 jours).

La taille tumorale résiduelle moyenne mesurée par IRM était de 18,2 mm \pm 18,8 (de 0 à 70 mm). La taille résiduelle moyenne mesurée au microscope par l'analyse histologique était de 18,2 mm \pm 20,9 (de 0 à 100 mm). Le taux de réponse histologique complète avec absence de résidu tumoral invasif visualisé sur la pièce opératoire était de 27,1% (n = 13).

Après la chimiothérapie néoadjuvante, 37 lésions ont présenté une réponse suffisante, évaluée par l'examen clinique et l'IRM mammaire post-chimiothérapie, pour envisager une chirurgie conservatrice (soit 77,1 %). Pour 11 patientes il a été décidé de réaliser une mastectomie totale, en raison d'une réponse jugée insuffisante ou selon le souhait de la patiente (22,9 %).

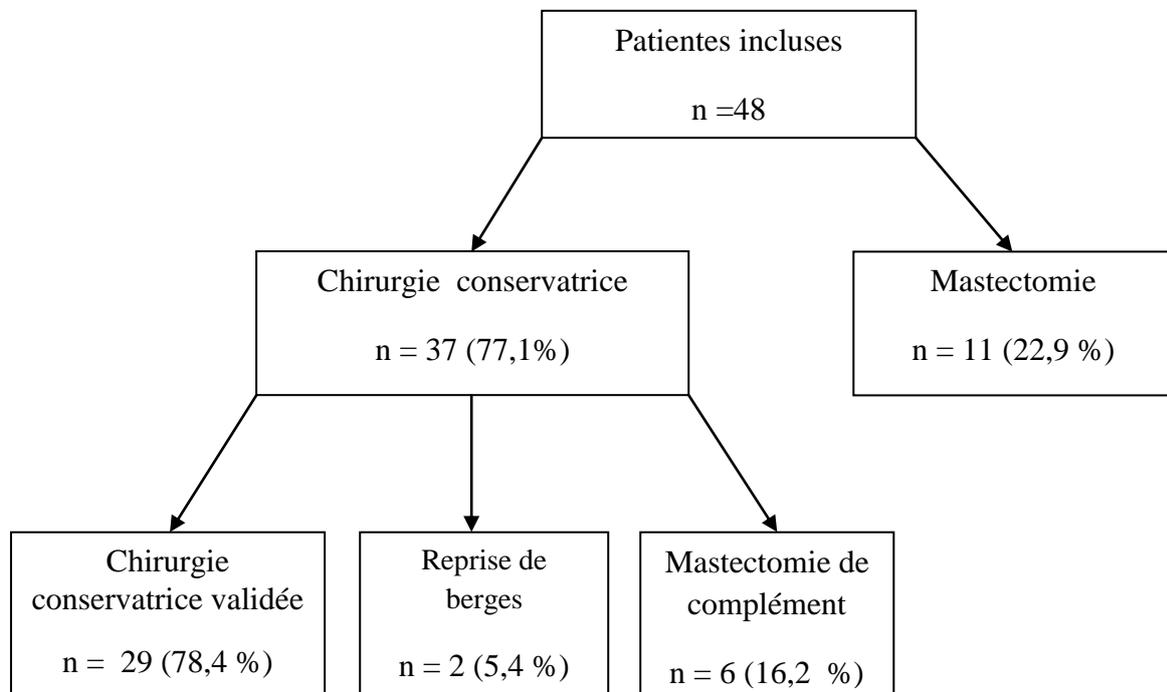
La chirurgie conservatrice consistait en une tumorectomie ou zonectomie simple pour 21 patientes (43,8 %) et une chirurgie oncoplastique pour 16 patientes (33,3 %).

34 patientes ont bénéficié de lymphadénectomies axillaires fonctionnelles (70,8%) et 14 de recherches de ganglion axillaire sentinelle (29,2%) dans le cadre d'une étude en cours au centre René Gauducheau (protocole GANEA 2).

La chirurgie initiale était validée avec des marges d'exérèse saines pour 40 patientes soit 83,3 %. 10 oncoplasties étaient validées (62,5 %), 19 tumorectomies (90,5 %) et 11 mastectomies (100 %). Parmi les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice initiale, 8 patientes ont dû subir une reprise chirurgicale pour des berges atteintes par le carcinome infiltrant (16,7 %). 2 patientes (4,2 %) ont bénéficié d'une reprise de berges et 6 patientes ont subi une mastectomie totale de complément (12,5 %). Aucun résidu tumoral n'a été identifié pour 5 patientes sur l'examen anatomo-pathologique de la reprise chirurgicale (62,5 %). Au total une chirurgie conservatrice a pu être validée pour 31 patientes (64,6 %) et 17 patientes ont dû subir une mastectomie (35,4 %). La prise en charge chirurgicale des 48 carcinomes étudiés est résumée dans la figure 4.

Pour les 37 carcinomes traités par chirurgie conservatrice initiale, le poids moyen de la pièce opératoire était de 57,1 g \pm 51,1 (8 - 274 g). Le grand axe moyen de la pièce opératoire était de 74,9 mm \pm 28,5 (35 - 150 mm). Par opposition, les 11 tumeurs traitées par mastectomie totale avaient des pièces opératoires d'un poids moyen de 472,7 g \pm 297,2 (170 - 1028 g) et d'un grand axe moyen de 184,5 mm \pm 33,9 (135 - 250).

Figure 4: Prise en charge chirurgicale pour les 48 carcinomes mammaires dont la réponse à la chimiothérapie première a été évaluée par IRM mammaire.



Cette étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité de l'IRM mammaire pour estimer la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante et ainsi mieux appréhender la possibilité d'une chirurgie conservatrice.

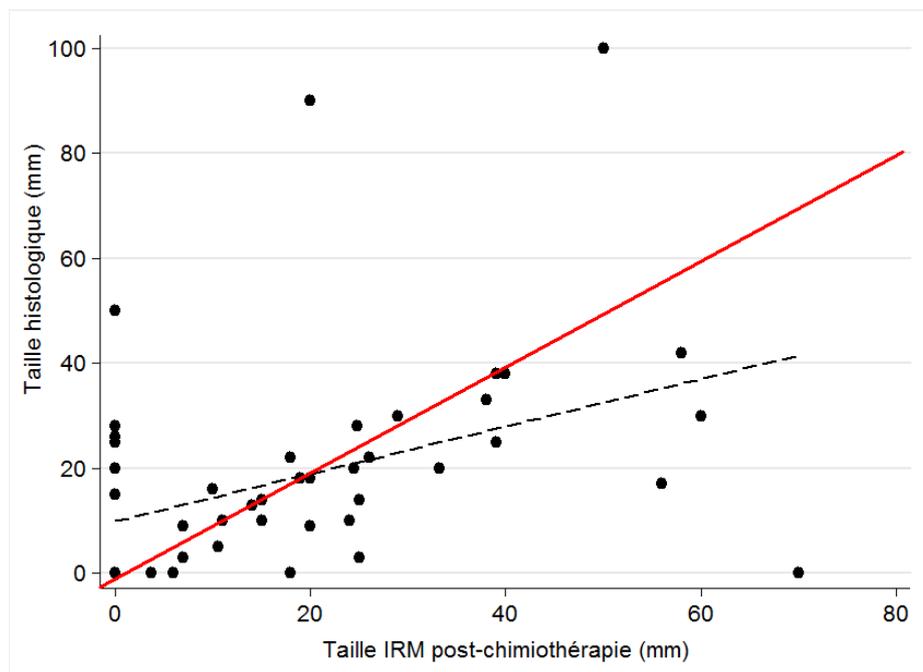
Ainsi, les mesures du résidu tumoral obtenues par l'IRM mammaire post-chimiothérapie ont été comparées aux mesures réalisées par l'anatomopathologiste sur la pièce opératoire pour les 48 carcinomes inclus.

La taille moyenne des lésions résiduelles mesurées par IRM mammaire préopératoire est exactement identique à la taille moyenne du résidu tumoral visualisé en histologie (18,2 mm). La différence moyenne entre les mesures obtenues par IRM et les mesures de l'examen anatomopathologique est de 12,6 mm \pm 17,5. La différence médiane est de 5,0 mm (0-70 mm).

Dans cette étude, la taille mesurée par l'IRM préopératoire est parfaitement concordante avec la taille histologique dans 18,7 % des cas (9 patientes). L'IRM surestime la taille tumorale résiduelle dans 54,2 % des cas (26 patientes) et sous-estime le résidu tumoral dans 27,1 % des cas (13 patientes). Il n'existe donc pas de tendance significative à la surestimation ou à la sous-estimation de la taille lésionnelle résiduelle par l'IRM pré-opératoire ($p = 0,174$).

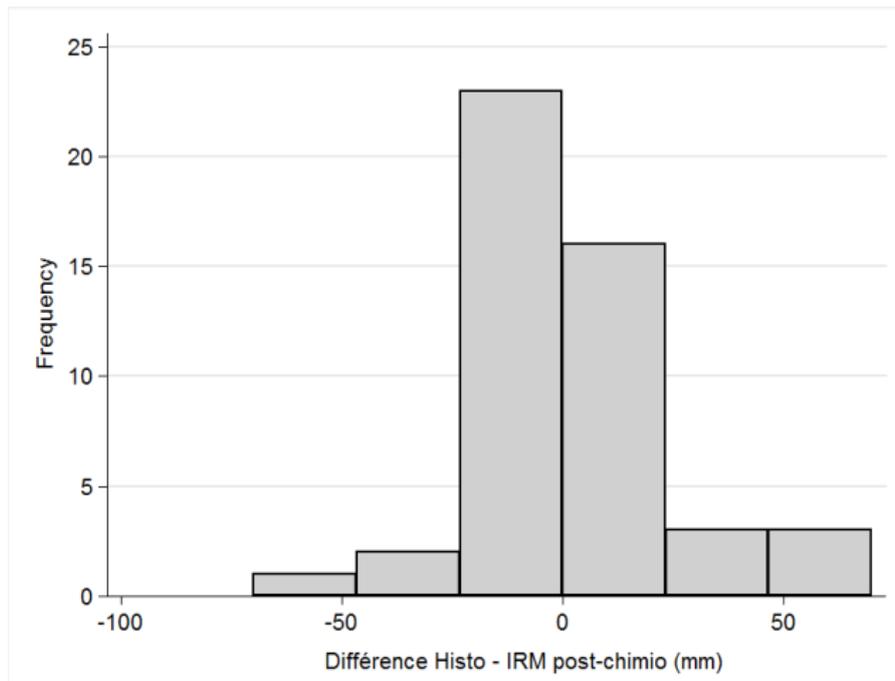
L'analyse de ces données montre une corrélation significative entre la mesure du résidu par IRM post-chimiothérapie et par examen histologique avec un coefficient de corrélation de Spearman $r = 0,503$ et $p = 0,0003$ (figure 5). Le coefficient de Spearman permet de mesurer la relation statistique entre 2 variables; plus sa valeur est proche de 1 plus la corrélation entre les deux variables est forte.

Figure 5: Corrélation entre la taille du résidu tumoral mesurée par IRM post-chimiothérapie et par l'examen anatomopathologique pour les 48 carcinomes inclus. La correspondance exacte entre les mesures histologiques et par IRM post-chimiothérapie étant représentée par la ligne rouge.



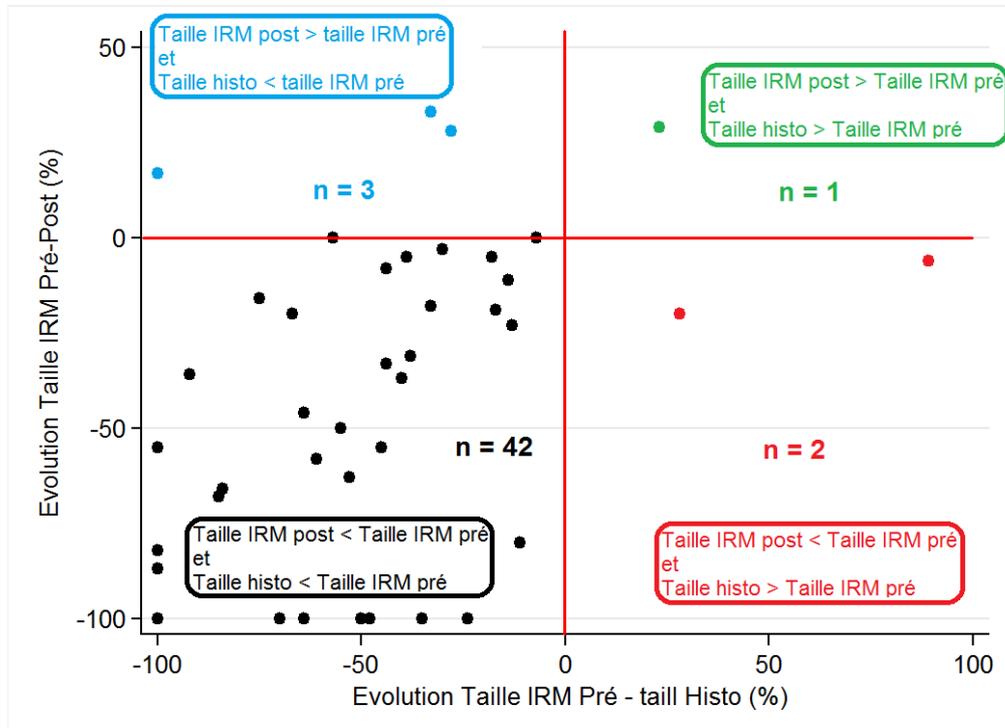
Cependant dans notre étude, certaines mesures par IRM pré-opératoire sont très discordantes par rapport à la taille histologique effective, avec des surestimations de la taille histologique du carcinome infiltrant allant jusqu'à + 70 mm et des sous-estimations allant jusqu'à - 70 mm. La fréquence des surestimations et sous-estimations du résidu tumoral par l'IRM pré-opératoire sont représentées dans la figure 6.

Figure 6: Histogramme représentant la différence entre la taille de la lésion résiduelle mesurée par analyse histologique et par IRM pré-opératoire pour les 48 carcinomes étudiés. 0 étant la correspondance parfaite entre les deux mesures. Les valeurs négatives représentent les cas de surestimation du résidu tumoral effectif par l'IRM post-chimiothérapie et les valeurs positives les cas de sous-estimation.



L'analyse de l'évolution de la taille tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante, montre une réduction de la taille tumorale mise en évidence par l'IRM mammaire et par l'histologie pour 42 tumeurs, soit 87,5 % des cas (représenté en noir sur la figure 7). Une augmentation de la taille tumorale est mise en évidence par l'IRM mammaire et par l'histologie pour 1 patiente, soit 2,1 % des cas (représenté en vert sur la figure 7). L'IRM mammaire post-chimiothérapie évalue donc correctement l'évolution de la taille tumorale dans 89,6 % des cas (43 carcinomes). L'évaluation de la variation de la taille tumorale est cependant très discordante entre l'IRM post-chimiothérapie et l'histologie pour 5 lésions (soit 10,4 % des cas). En effet une réduction de la taille tumorale est estimée à l'IRM avec une progression de la lésion à l'analyse histologique pour 2 patientes (représentées en rouge sur la figure 7). Inversement une progression de la maladie est retrouvée à l'IRM alors qu'une diminution de la lésion est mise en évidence à l'examen anatomopathologique pour 3 tumeurs (représentées en bleu sur la figure 7).

Figure 7: Analyse de l'évolution de la taille tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante entre l'IRM pré-thérapeutique et l'IRM post-chimiothérapie et entre l'IRM pré-thérapeutique et l'histologie.



Après le calcul du pourcentage de modification de la taille tumorale entre l'IRM initiale et l'IRM post-chimiothérapie, les patientes ont été classées selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) en :

- réponse complète (disparition complète de la lésion),
- réponse partielle (diminution d'au moins 30%),
- maladie stable (diminution de moins de 30% ou augmentation de moins de 20%),
- maladie progressive (augmentation d'au moins 20% et/ou apparition d'une ou plusieurs lésions nouvelles) (18).

Le même calcul a été réalisé pour le pourcentage de réduction entre la taille mesurée sur l'IRM initiale et la taille sur l'examen histologique définitif, permettant également de classer la réponse estimée par l'examen anatomopathologique selon les critères RECIST. Les classes RECIST estimées par l'IRM et par l'histologie pour les 48 carcinomes étudiés sont rapportées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Réponse tumorale évaluée par l'IRM pré-opératoire et par l'histologie selon les critères RECIST.

	Classe RECIST estimée par l'IRM	Classe RECIST estimée par l'histologie
Réponse complète (RC)	15 (31,3 %)	13 (27,1 %)
Réponse partielle (RP)	16 (33,3 %)	24 (50,0 %)
Maladie stable (MS)	14 (29,2 %)	8 (16,7 %)
Maladie progressive (MP)	3 (6,3 %)	3 (6,3 %)

La comparaison entre la classe RECIST estimée par l'IRM et la classe RECIST estimée par l'histologie pour les 48 tumeurs étudiées est représentée sur le tableau IX. La classe RECIST estimée par IRM est concordante à la classe RECIST estimée par l'examen histologique dans 56,25 % des cas (27 patientes). L'IRM montre une classe RECIST plus favorable que la classe RECIST effective pour 9 patientes (18,75 %) et l'IRM montre une classe RECIST moins favorable pour 12 patientes (25,0 %).

Tableau IX: Comparaison de la réponse tumorale évaluée par l'IRM et par l'histologie selon les critères RECIST. Classe RECIST concordante (jaune), classe RECIST estimée par l'IRM plus favorable que celle objectivée par l'histologie (bleu) et classe RECIST estimée par l'IRM moins favorable que celle objectivée par l'histologie (rose).

Classe RECIST estimée par IRM	Classe RECIST estimée par histologie				Total
	RC	RP	MS	MP	
RC	9	5	1	0	15
RP	3	12	1	0	16
MS	1	6	5	2	14
MP	0	1	1	1	3
Total	13	24	8	3	48

Nous avons comparé le groupe de patientes pour qui la classe RECIST évaluée par IRM était concordante à la classe RECIST estimée par l'examen anatomopathologique (IRM concordante ; n = 27) et le groupe de patientes pour qui les 2 classes RECIST étaient discordantes (IRM discordante ; n = 21) afin d'identifier les éventuels facteurs prédictifs d'une bonne performance de l'IRM mammaire pour évaluer la réponse à la chimiothérapie.

La comparaison des groupes de patientes pour qui la classe RECIST évaluée par IRM est concordante ou discordante par rapport à la classe RECIST histologique est rapportée dans le tableau X.

Cette comparaison montre que les deux groupes de patientes sont comparables pour l'âge, le BMI, le statut hormonal, le grade histologique, l'expression des récepteurs hormonaux, l'expression d'HER2, les tailles cliniques, mammographiques et échographiques initiales, les tailles mammographiques et échographiques post-chimiothérapie. Cependant le groupe de patientes pour qui l'estimation de la classe RECIST par IRM est concordante à la réponse objectivée par l'analyse histologique présente significativement plus de carcinomes canaux infiltrants et des tumeurs significativement plus petites sur les mesures à l'IRM initiale, à l'IRM post-chimiothérapie et sur la taille histologique. L'IRM mammaire apparaît donc comme étant plus performante pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pour les carcinomes canaux infiltrants et les tumeurs de plus petites tailles.

Nous avons donc analysé la courbe de corrélation de la différence entre les mesures de l'examen histologique et celles de l'IRM post-chimiothérapie par rapport à la taille histologique effective (figure 8). Il semble en effet y avoir une meilleure corrélation pour les tumeurs dont la taille histologique effective est inférieure à 45 mm, avec une tendance à la sous-estimation de la taille résiduelle par l'IRM pré-opératoire pour les tumeurs plus volumineuses (3 cas de sous-estimation de plus de 50 mm pour des tumeurs mesurant 50, 90 et 100 mm à l'examen anatomopathologique définitif).

Cependant l'étude de la courbe de corrélation pour les tumeurs de taille effective inférieure à 45 mm, ne retrouve pas de relation statistique entre la taille histologique définitive et la différence observée entre la taille à l'IRM post-opératoire et la taille histologique (figure 9).

Figure 8: Corrélation de la différence entre la taille du résidu tumoral mesurée par l'examen anatomopathologique et par l'IRM post-chimiothérapie par rapport à la taille histologique effective pour les 48 carcinomes inclus. La correspondance exacte entre les mesures histologiques et par l'IRM pré-opératoire (avec une différence nulle entre les 2 mesures) est représentée par la ligne rouge.

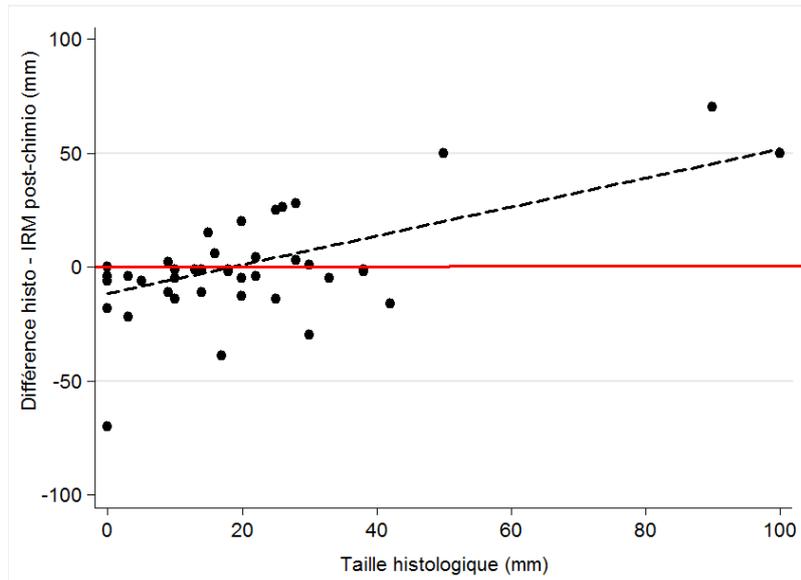


Figure 9: Corrélation entre la différence entre la taille du résidu tumoral mesurée par l'examen anatomopathologique et par l'IRM post-chimiothérapie par rapport à la taille histologique effective pour les tumeurs de moins de 45 mm de grand axe. La correspondance exacte entre les mesures histologiques et par l'IRM pré-opératoire est représentée par la ligne rouge.

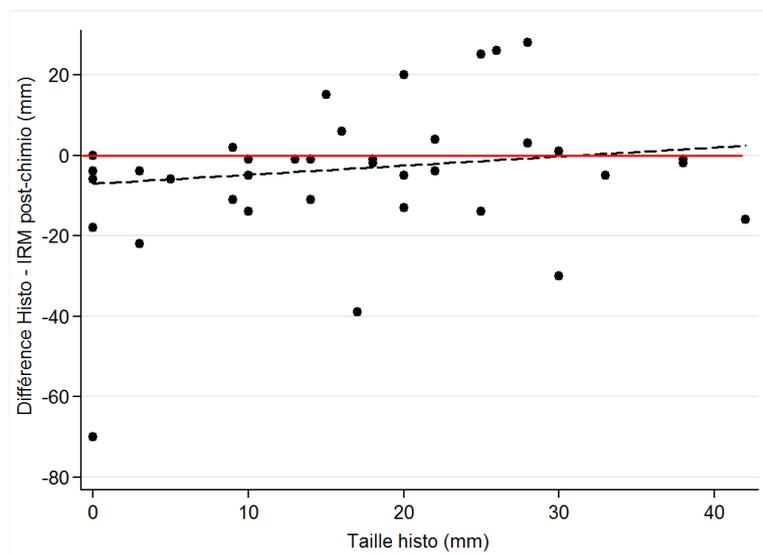


Tableau X : Comparaison des caractéristiques des groupes de patientes avec IRM concordante et IRM discordante pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.

	IRM discordante (n=21)	IRM concordante (n=27)	p
Âge au diagnostic (ans)	50 (24-66)	50 (30-71)	0,959
BMI (kg/m ²)	23,2 (17,8-32,0)	24,5 (18,3-35,2)	0,491
Statut hormonal			
Ménopausée	11 (52,4 %)	13 (48,1 %)	0,771
Non ménopausée	10 (47,6 %)	14 (51,9 %)	
Type histologique			
CCI	14 (66,7 %)	26 (96,3 %)	0,015
CLI	7 (33,3 %)	1 (3,7 %)	
Récepteurs Hormonaux			
négatifs	5 (23,8 %)	12 (44,5 %)	0,266
positifs	12 (57,2 %)	10 (37,0 %)	
dissociés	4 (19,0 %)	5 (18,5 %)	
Grade histologique SBR			
I	0 (0 %)	1 (3,7 %)	0,450
II	15 (71,4 %)	15 (55,6 %)	
III	6 (28,6 %)	11 (40,7 %)	
HER2			
négatif	16 (76,2 %)	20 (74,1 %)	0,867
surexprimé	5 (23,8 %)	7 (25,9 %)	
Taille clinique initiale (mm)	40 (0-70)	35 (0-60)	0,155
Taille mammographique initiale(mm)	25 (0-71)	30 (15-70)	0,748
Taille échographique initiale (mm)	30 (0-75)	27 (8-60)	0,584
Taille IRM initiale (mm)	45 (7-101)	32 (14-75)	0,019
Taille mammographique post-chimiothérapie (mm)	40 (0-60)	17 (0-32)	0,110
Taille échographique post-chimiothérapie (mm)	18 (0-40)	14 (0-32)	0,586
Taille IRM post-chimiothérapie (mm)	18 (0-70)	15 (0-40)	0,479
Taille histologique (mm)	25,3 (0-100)	12,6 (0-38)	0,035
Carcinome in situ extensif			
absent	21 (100 %)	24 (88,9 %)	0,246
présent	0 (0 %)	3 (11,1 %)	
Délai IRM préopératoire – chirurgie (jours)	24 (1-56)	23 (6-55)	0,692
Délai dernière cure – IRM préopératoire (jours)	12 (0-26)	11 (2-20)	0,691
Poids de la pièce opératoire (g)	88 (8-1028)	40 (8-576)	0,056
Grand axe de la pièce opératoire (mm)	100 (40-250)	73 (35-180)	0,056
Type de chirurgie initiale			
tumorectomie	5 (23,8 %)	16 (59,3 %)	0,047
oncoplastie	9 (42,9 %)	7 (25,9 %)	
mastectomie	7 (33,3 %)	4 (14,8 %)	
Reprise chirurgicale			
Chirurgie validée	16 (76,2 %)	24 (88,9 %)	0,272
Reprise chirurgicale	5 (23,8 %)	3 (11,1 %)	
Chirurgie validée au final			
Conservatrice	10 (47,6 %)	21 (77,8 %)	0,038
Mastectomie	11 (52,4 %)	6 (22,2 %)	

L'analyse des résultats concernant la prise en charge chirurgicale montre qu'en cas de réponse RECIST évaluée par IRM concordante avec la réponse RECIST estimée par l'histologie, le taux de chirurgie conservatrice validée était significativement plus élevé (77,8% versus 47,6% avec $p = 0,038$). Le taux de mastectomie totale était significativement plus faible et la pièce opératoire était moins volumineuse, sans que la différence ne soit statistiquement significative (poids médian de la pièce opératoire de 40 g versus 88 g avec $p = 0,056$ et un grand axe de la pièce opératoire de 73 mm versus 100 mm avec $p = 0,056$). Une estimation fiable de la taille tumorale résiduelle par IRM semble donc permettre d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice réalisée et le taux de conservation mammaire validée.

Il convient également de noter que pour les 9 patientes pour lesquelles l'IRM post-chimiothérapie était parfaitement concordante avec la taille histologique, aucune reprise chirurgicale n'a été nécessaire. Cependant parmi les 13 patientes pour lesquelles l'IRM mammaire avait sous-estimé le résidu tumoral, 3 reprises chirurgicales ont dû être réalisées (3 mastectomies) soit dans 23,1 % des cas. Parmi les 26 patientes pour lesquelles l'IRM post-chimiothérapie surestimait la lésion résiduelle, 2 mastectomies ont été réalisées « par excès » soit dans 7,7 % des cas. Il s'agissait d'une première patiente de 44 ans présentant un carcinome canalaire infiltrant de grade III, récepteurs hormonaux négatifs, surexprimant HER2 et mesurant 67 mm de grand axe à l'IRM initiale. L'IRM post-chimiothérapie montrait un résidu de 56 mm et l'analyse histologique une lésion invasive mesurant seulement 17 mm. La seconde patiente était une patiente de 53 ans, ménopausée, présentant un carcinome canalaire infiltrant de grade III avec des récepteurs hormonaux dissociés et une surexpression d'HER2. La lésion mesurait 60 mm à l'IRM pré-thérapeutique et 70 mm à l'IRM préopératoire alors qu'aucun résidu tumoral n'a été mis en évidence sur la pièce opératoire. Cependant il faut noter que parmi les 26 patientes où l'IRM surestimait le résidu tumoral en fin de chimiothérapie, 5 patientes ont tout de même nécessité une reprise chirurgicale pour des marges d'exérèse atteintes par le carcinome invasif (19,2 %). Il apparaît donc que l'estimation de la taille tumorale résiduelle n'est pas le seul élément conditionnant la réalisation d'une chirurgie conservatrice satisfaisante avec des marges d'exérèse saines.

Lorsque l'on s'intéresse aux 18 lésions tumorales localisées dans les zones à haut risque de séquelles esthétiques (union des quadrants supérieurs, quadrants supéro-interne et inféro-interne) : 8 tumorectomies simples (44,4 %), 5 oncoplasties (27,8 %) et 5 mastectomies (27,8 %) ont été réalisées. Les berges étaient atteintes par le carcinome infiltrant pour une patiente traitée initialement par tumorectomie simple (12,5 %) et pour une patiente traitée par chirurgie oncoplastique (20 %). Ces deux patientes ont alors bénéficié d'une mastectomie totale de complément.

A l'inverse, pour les 30 lésions situées dans des zones à moindre risque de séquelles esthétiques : 13 tumorectomies simples (43,3 %), 11 oncoplasties (36,7 %) et 6 mastectomies (20,0 %) ont été réalisées. Une reprise chirurgicale a dû être réalisée en raison de berges atteintes pour 6 patientes avec une reprise de berges pour 2 patientes traitées initialement par tumorectomie simple (15,4 %) et une mastectomie de complément pour 4 patientes traitées initialement par chirurgie oncoplastique (36,4 %).

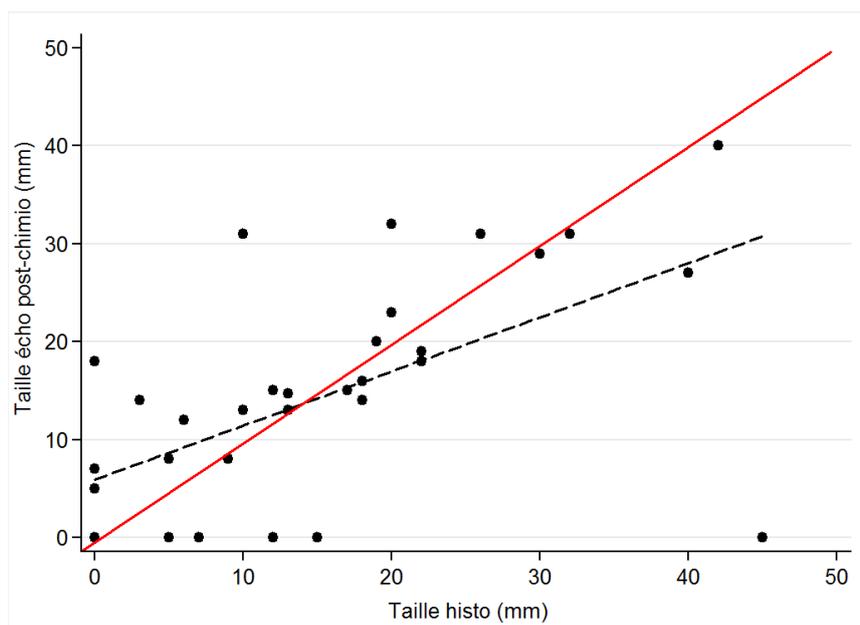
Le type de prise en charge initiale et le taux de reprises chirurgicales pour marges d'exérèse atteintes ne présentaient pas de différence significative entre les groupes à haut et à bas risque de séquelles esthétiques ($p = 0,753$ et $p = 0,509$ respectivement). Il apparaît donc que ni la localisation tumorale, ni le type de chirurgie conservatrice réalisée (tumorectomie ou oncoplastie), ne modifient le taux de reprise chirurgicale pour marges d'exérèse atteintes par le carcinome infiltrant.

2. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante par échographie mammaire

Le groupe de 35 patientes ayant bénéficié d'une réévaluation du résidu tumoral en fin de chimiothérapie néoadjuvante par échographie mammaire a été étudié.

La comparaison entre les mesures échographiques post-chimiothérapie et les mesures anatomopathologiques du résidu tumoral montre une corrélation significative avec un coefficient de Spearman de 0,650 et $p < 0.0001$ (figure 10). L'analyse de ces résultats ne montre pas de tendance significative à la surestimation ou à la sous-estimation ($p = 0,774$). La corrélation semble donc légèrement supérieure à celle observée entre la mesure par IRM mammaire et l'histologie (Coefficient de Spearman $r = 0,503$ et $p = 0,0003$).

Figure 10 : Corrélation entre la taille du résidu tumoral mesurée par échographie post-chimiothérapie et par l'examen anatomopathologique pour les 35 carcinomes inclus. La correspondance exacte entre les mesures histologiques et échographiques est représentée par la ligne rouge.



Le groupe de 35 patientes ayant bénéficié d'une évaluation du résidu tumoral en fin de chimiothérapie néoadjuvante par échographie a été comparé au groupe de 48 tumeurs ayant été évaluées par IRM mammaire pré-opératoire pour toutes les variables étudiées (tableau XI).

Le groupe de patientes dont la réponse à la chimiothérapie était évaluée par IRM mammaire est comparable au groupe évalué par échographie mammaire post-thérapeutique pour l'âge, le BMI et le statut ménopausique. Les carcinomes étudiés ne présentent pas de différence significative pour la taille tumorale initiale (clinique, mammographique, échographique et IRM), le grade SBR, l'expression des récepteurs hormonaux, l'expression de HER2 et la présence de carcinome in situ extensif. Le nombre de carcinomes canaux infiltrants est légèrement plus élevé dans le groupe surveillé par échographie sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Les tailles du résidu tumoral post-chimiothérapie mesuré par mammographie, échographie et examen anatomopathologique sont également comparables entre les deux groupes.

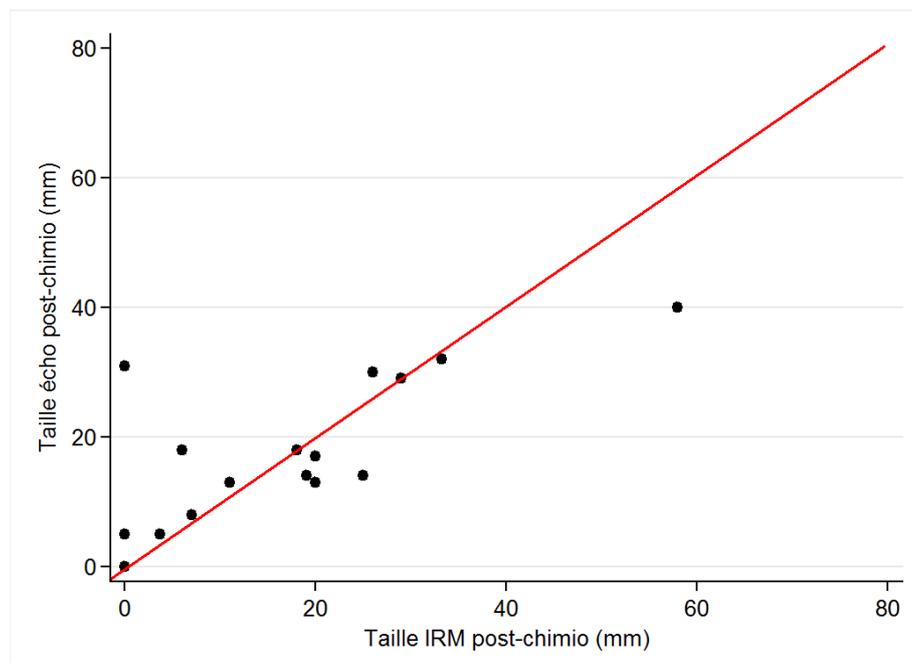
Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour le type de prise en charge chirurgicale initiale, ni la taille de la pièce opératoire (poids et grand axe). Les seules différences statistiquement significatives entre le groupe évalué par IRM et le groupe évalué par échographie sont le taux de chirurgie conservatrice validée qui est significativement plus élevé dans le groupe ayant eu une échographie et le délai entre la réalisation de l'imagerie post-chimiothérapie et l'intervention chirurgicale qui est significativement plus court pour les patientes ayant bénéficié d'une échographie pré-opératoire.

Tableau XI: Comparaison des groupes de patientes dont la réponse à la chimiothérapie première a été évaluée par IRM préopératoire et échographie préopératoire.

	Evaluation par IRM post-chimiothérapie (n=48)	Evaluation par échographie post- chimiothérapie (n=35)	p
Âge au diagnostic (ans)	49,5 ± 11,1	49,0 ± 12,0	0,824
BMI (kg/m ²)	24,3 ± 4,3	23,3 ± 4,0	0,322
Statut hormonal			
Ménopausée	24 (50 %)	16 (45,7 %)	0,824
Non ménopausée	24 (50 %)	19 (54,3 %)	
Type histologique			
CCI	40 (83,3 %)	34 (97,1 %)	0,072
CLI	8 (16,7 %)	1 (2,9 %)	
Récepteurs Hormonaux			
négatifs	17 (35,4 %)	11 (31,4 %)	0,880
positifs	22 (45,8 %)	18 (51,5 %)	
dissociés	9 (18,8 %)	6 (17,1 %)	
Grade histologique SBR			
I	1 (2,1 %)	0 (0 %)	0,895
II	30 (62,5 %)	21 (60 %)	
III	17(35,4 %)	14 (40 %)	
HER2			
négatif	36 (75 %)	26 (74,3 %)	0,941
surexprimé	12 (25 %)	9 (25,7 %)	
Taille clinique initiale (mm)	37,3 ± 16,3	32,7 ± 14,2	0,190
Taille mammographique initiale (mm)	30,0 ± 17,3	25,7 ± 16,5	0,323
Taille échographique initiale (mm)	29,8 ± 14,1	27,5 ± 10,1	0,422
Taille IRM initiale (mm)	38,9 ± 18,3	33,2 ± 14,2	0,128
Taille mammographique post-chimiothérapie (mm)	22,4 ± 18,0	22,4 ± 24,2	0,998
Taille échographique post-chimiothérapie (mm)	15,9 ± 12,2	13,7 ± 11,5	0,505
Taille IRM post-chimiothérapie (mm)	18,2 ± 18,8		
Taille histologique (mm)	18,2 ± 20,9	14,0 ± 12,7	0,304
Carcinome in situ extensif			
absent	45 (93,8 %)	33 (94,3 %)	1,00
présent	3 (6,2 %)	2 (5,7 %)	
Délai imagerie préopératoire – chirurgie (jours)	24 ± 11	14 ± 10	0,0001
Délai dernière cure – imagerie préopératoire (jours)	11 ± 6	15 ± 11	0,072
Poids de la pièce opératoire (g)	144,1 ± 219,4	77,8 ± 141,3	0,135
Grand axe de la pièce opératoire (mm)	98,2 ± 54,0	79,1 ± 44,1	0,091
Type de chirurgie initiale			
oncoplastie	21 (43,8 %)	16 (45,7 %)	0,081
tumorectomie	16 (33,3 %)	17 (48,6 %)	
mastectomie	11(22,9 %)	2 (5,7 %)	
Reprise chirurgicale			
Chirurgie validée	40 (83,3 %)	29 (82,9 %)	0,954
Reprise chirurgicale	8 (16,7 %)	6 (17,1 %)	
Chirurgie validée au final			
Conservatrice	31 (64,6 %)	31 (88,6 %)	0,020
Mastectomie	17 (35,4 %)	4 (11,4 %)	

Parmi les 45 patientes ayant bénéficié d'une évaluation du résidu tumoral par IRM post-chimiothérapie, 19 patientes ont également bénéficié d'une mesure par échographie mammaire avant la chirurgie. Afin de mieux comparer la performance de l'IRM et de l'échographie, une étude de la corrélation des mesures échographiques et IRM a été réalisée pour ces 19 patientes et montre une corrélation significative entre ces 2 techniques d'imagerie, avec un coefficient de Spearman de $r = 0,74$ et $p = 0,0009$ (figure 11). L'IRM et l'échographie mammaire pré-opératoire semblent donc avoir une efficacité comparable pour l'évaluation du résidu tumoral en fin de chimiothérapie néoadjuvante.

Figure 11 : Corrélation entre la taille du résidu tumoral mesurée par IRM post-chimiothérapie et par échographie post-chimiothérapie pour les 19 patientes ayant bénéficié d'une évaluation pré-opératoire par les 2 techniques d'imagerie. La correspondance exacte entre les mesures IRM et échographiques est représentée par la ligne rouge.



Discussion

Cette étude montre que l'IRM mammaire permet une évaluation satisfaisante du résidu tumoral post-chimiothérapie avec une corrélation modérée mais significative entre la taille mesurée par l'IRM et la taille histologique effective du résidu tumoral (Coefficient de Spearman $r = 0,503$ et $p = 0,0003$). L'IRM mammaire semble être plus performante pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie des carcinomes canaux infiltrants ($p = 0,015$) et de manière moins évidente pour les tumeurs de taille histologique plus modérée (inférieure à 45 mm avec $p = 0,035$). Chez ces patientes initialement inaccessibles à une chirurgie conservatrice, une conservation mammaire a pu être envisagée dans 77,1 % des cas (37 patientes). Pour 11 patientes il a été décidé de réaliser une mastectomie totale, en raison d'une réponse jugée insuffisante (22,9 %). La chirurgie conservatrice consistait en une tumorectomie ou zonectomie simple pour 21 patientes (43,8 %) et une chirurgie oncoplastique pour 16 patientes (33,3 %). Au final, la chirurgie conservatrice a pu être validée pour 31 patientes (64,6 %) et 17 patientes ont dû subir une mastectomie (35,4 %). Lorsque l'estimation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante par IRM était concordante à la réponse histologique, le taux de chirurgie conservatrice réalisée et validée était significativement augmenté ($p = 0,038$).

La moins bonne efficacité de l'IRM mammaire pour la mesure des carcinomes lobulaires infiltrants peut s'expliquer par la structure histologique intrinsèque des carcinomes lobulaires qui sont constitués de petites cellules généralement régulières, non cohésives qui se disposent « en file indienne » et respectent les structures pré-existantes, rendant difficile l'identification d'une masse bien définie à l'imagerie.

Dans notre étude l'échographie permet également une évaluation satisfaisante du résidu tumoral post-chimiothérapie avec une corrélation significative légèrement supérieure (Coefficient de Spearman = 0,650 et $p < 0,0001$). Cependant le groupe de patientes évalué par échographie post-chimiothérapie présentait plus de carcinomes canaux infiltrants (sans que la différence ne soit significative) et un délai entre la réalisation de l'échographie et la chirurgie significativement plus court, ce qui peut expliquer une corrélation légèrement supérieure.

Les limites de cette étude sont représentées par le caractère rétrospectif et uni-centrique de l'étude avec de faibles effectifs et des pratiques encore hétérogènes au sein de l'équipe en ce qui concerne les critères de sélection des patientes bénéficiant d'une IRM en fin de chimiothérapie néoadjuvante et les délais de réalisation de l'IRM par rapport à la chirurgie et la dernière cure de chimiothérapie. Il serait donc intéressant, pour augmenter la performance des résultats, de réaliser une étude prospective incluant selon un protocole formalisé, toutes les patientes bénéficiant d'une chimiothérapie première en vue d'une conservation mammaire avec des délais standardisés de réalisation de l'IRM pré-opératoire, plus proches de la chirurgie afin d'obtenir une meilleure estimation de la taille tumorale effective.

Nous avons revu en détail les 6 cas les plus discordants entre l'estimation de la réponse par IRM pré-opératoire et par examen anatomopathologique. 4 de ces cas sont des carcinomes

lobulaires infiltrants de grade II avec des récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif chez des patientes de corpulence normale. Ces 4 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie première par 3 FEC 100- 3 Taxotère. Les 2 autres cas sont des carcinomes canauxaires infiltrants de grade III avec une surexpression de HER2 chez des patientes obèses (BMI à 31,5 et 32,0 kg/m²). Elles ont été traitées par un protocole 3 FEC 100 – 3 Taxotère + Trastuzumab et un protocole 3 TDM1- 3 Taxotère. Pour l'ensemble de ces patientes très discordantes, il s'agit de carcinomes initialement très volumineux avec une taille tumorale mesurée par l'IRM pré-thérapeutique allant de 53 à 101 mm. En ce qui concerne les 4 carcinomes lobulaires infiltrants, l'évaluation du résidu tumoral par IRM mammaire post-chimiothérapie surestimait le résidu pour une patiente (60 mm versus 30 mm sur l'examen histologique) et le sous-estimait pour les 3 autres patientes (20, 50 et 0 mm versus 90, 100 et 50 mm respectivement sur les pièces opératoires). Concernant les 2 cas de carcinomes canauxaires infiltrants, l'IRM pré-opératoire surestimait le résidu tumoral (56 et 70 mm versus 17 et 0 mm respectivement sur l'examen anatomopathologique). Aucune de ces patientes ne présentait de composante intra-canaulaire extensive. Pour l'ensemble de ces patientes très discordantes, le délai moyen de réalisation de l'IRM pré-opératoire par rapport à la dernière cure de chimiothérapie (10,3 jours) et le délai moyen entre l'IRM post-chimiothérapie et la chirurgie (21,7 jours) sont comparables avec les délais moyens de la totalité des patientes incluses (11,4 jours et 23,9 jours respectivement). Cinq de ces patientes ont subi une chirurgie initiale radicale et la sixième ayant bénéficié d'une chirurgie oncoplastique en raison d'une suspicion de réponse complète a finalement dû subir une mastectomie de complément devant un résidu tumoral de 50 mm sur la pièce opératoire. On ne retrouve donc pas d'explication spécifique à ces cas de discordance majeure entre la mesure à l'IRM post-chimiothérapie et à l'examen anatomo-ptathologique, mis à part le nombre important de carcinomes lobulaires infiltrants (n = 4 soit 66,7 %).

Dans cette étude, la chimiothérapie néoadjuvante a comme objectif principal de diminuer le volume tumoral afin d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice et de pratiquer un geste chirurgical moins lourd en cas de bonne réponse. Une chirurgie conservatrice a pu être réalisée avec des marges d'exérèse saines pour 64,6 % des 48 carcinomes surveillés par IRM inclus dans cette étude. Ceci est concordant avec les données de la littérature puisque dès 1990, Bonadonna a démontré que la chimiothérapie néoadjuvante permettait de transformer une indication initiale de mastectomie en chirurgie conservatrice dans 77% des cas (34). Plus récemment, Chen (35) a montré qu'après chimiothérapie première, une chirurgie conservatrice pouvait être réalisée chez 51% des patientes nécessitant initialement une mastectomie totale.

Le délai moyen de réalisation de l'IRM par rapport à la dernière cure de chimiothérapie (11,4 jours \pm 6,2) est légèrement inférieur au délai recommandé de 15 jours. Ceci pourrait expliquer une moins bonne performance de l'IRM post-chimiothérapie dans notre étude. En effet la chimiothérapie semblerait avoir un effet cytotoxique prolongé après la dernière cure, qui ne serait pas évalué par l'IRM si elle est réalisée trop tôt dans la séquence thérapeutique. Par ailleurs, le délai moyen entre la réalisation de l'IRM post-chimiothérapie et la chirurgie (23,9 jours \pm 10,8) est plus long que le délai recommandé dans la littérature de 15 jours,

probablement en rapport avec les effets secondaires de la chimiothérapie, tels que les neutropénies fébriles, ayant nécessité de repousser la date de l'intervention chirurgicale. Ces modifications de délais pourraient expliquer une moins bonne performance de l'IRM mammaire dans cette étude par rapport aux données de la littérature. Les délais observés restent cependant tout à fait satisfaisants puisque la chirurgie est réalisée en moyenne 35,3 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

L'évaluation de la réponse au traitement néo-adjuvant avec une estimation fiable de la taille tumorale résiduelle est indispensable au choix de la technique chirurgicale. En effet la décision de la prise en charge chirurgicale la plus adaptée, ainsi que le résultat esthétique final, dépendent essentiellement de l'estimation de la taille tumorale résiduelle en tenant compte bien sûr du volume mammaire total. L'intérêt d'une technique d'imagerie permettant une estimation fiable du résidu tumoral est d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice sans augmenter l'incidence des reprises chirurgicales pour reprises de berges ou mastectomies de complément.

Les méthodes conventionnelles d'évaluation du résidu tumoral telles que l'examen clinique, la mammographie standard et l'échographie mammaire se sont révélées d'une efficacité contradictoire selon les études. Par exemple selon Herrada en 1997 (36), les résultats histologiques étaient corrélés aux résultats de la mammographie dans seulement 49,4 % des cas et aux résultats de l'échographie dans 66,3 % des cas, alors qu'un simple examen clinique était presque aussi fiable avec 47 % de corrélation avec les résultats anatomo-pathologiques.

La mammographie standard peut être performante si sur la mammographie initiale, il existe une masse avec des contours clairement définis sur au moins 50 % de sa surface et/ou des microcalcifications associées. L'évaluation de la réponse tumorale par mammographie n'est cependant pas fiable en cas de distorsion architecturale ou de masse à contours masqués sur plus de 50 % de sa circonférence (14).

L'échographie mammaire, avec son caractère opérateur dépendant, présente une fiabilité controversée, variant de 26 % (4) à 82 % (16) selon les études. Elle offre une bonne corrélation avec la taille histologique en cas de lésion hypoéchogène, mais sa performance est diminuée en cas de lésion de moins de 7 mm et de réponse fragmentée (16).

La chimiothérapie rend plus difficile l'évaluation de la taille tumorale par les méthodes d'imagerie conventionnelle et l'examen clinique (22). En effet, la chimiothérapie néo-adjuvante produit, si elle est efficace, des modifications telles que la dégénérescence tumorale, la nécrose et la fibrose qui peuvent interférer avec une évaluation précise du résidu tumoral par mammographie, échographie et examen clinique (37). Les techniques d'imagerie standard sont également moins efficaces chez les patientes jeunes ayant un tissu mammaire dense, rendant le résidu tumoral difficile à distinguer de la fibrose induite par la chimiothérapie ou d'un éventuel carcinome in situ résiduel (37).

Dans la littérature, il est communément admis que l'IRM mammaire présente une sensibilité supérieure aux autres examens en termes de détection de la multifocalité et multicentricité, ainsi qu'en termes d'évaluation de la bilatéralité des lésions (38). L'HAS recommande donc

depuis 2010 (39) de réaliser une IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional en cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie, en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitements néoadjuvants), chez les femmes de moins de 40 ans et chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein. Cependant la réalisation d'une IRM mammaire dans le bilan initial ne semble pas réduire le taux de reprises chirurgicales pour marges d'exérèse atteintes par rapport au bilan mammographique et échographique standard (40).

Actuellement l'HAS n'émet pas de recommandations en ce qui concerne l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. En effet il n'existe pas de méta-analyse ni d'étude prospective randomisée démontrant que l'utilisation de l'IRM mammaire pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante augmente le taux de chirurgie conservatrice (5).

Les premières publications concernant l'intérêt de l'IRM mammaire dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante datent de 1994 (41). Un grand nombre d'études a été publié depuis avec des résultats contradictoires (tableau XII). De nombreuses études montrent une supériorité de l'IRM mammaire pour évaluer la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à l'examen clinique ou au bilan conventionnel mammo-échographique. Cependant selon Rieber en 2002 (10), l'IRM mammaire serait une excellente méthode qualitative d'appréciation de la réponse tumorale à la chimiothérapie pré-opératoire, mais qui reste peu fiable pour l'estimation quantitative de la taille du résidu tumoral.

A l'inverse quelques études rapportent que l'IRM mammaire est moins performante que le bilan conventionnel avec une concordance dans 19 % des cas et une tendance à la surestimation du résidu tumoral dans 46% des cas pour Nicoletto en 2008 (42). Pour Schott en 2005 (16), l'IRM mammaire est peu performante pour prédire la réponse histologique complète avec de nombreux faux positifs, une fiabilité de 89%, une sensibilité de 25%, une spécificité de 97%, une valeur prédictive négative de 94% et une valeur prédictive positive de 50% sans différence significative avec les techniques conventionnelles d'imagerie.

Les études évaluant la performance de l'IRM post-chimiothérapie pour évaluer la taille du résidu tumoral sont rapportées dans le tableau XII.

Tableau XII: Revue de la littérature concernant l'efficacité de l'IRM mammaire pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Etude	Effectifs	Concordance taille IRM post-chimiothérapie et histologie (%)	Coefficient de corrélation (r)	p	Chirurgie conservatrice validée (%)
Abraham et al 1996 (43)	39	97			23,1
Weatherall et al 2001 (44)	20		0,930		
Balu-Maestro et al 2002 (3)	51	63			37,3
Partridge et al 2002 (45)	52		0,890	<0,001	
Rosen et al 2003 (6)	21	57	0,750		19,0
Cheung et al 2003 (46)	33		0,982	<0,001	
Wasser et al 2003 (17)	21		0,700	<0,003	
Martincich et al 2004 (47)	30		0,720		
Warren et al 2004 (48)	67	81			2,9
Yeh et al 2005 (4)	31	71		0,0005	58,1
Akazawa et al 2006 (49)	38		0,896	<0,0001	15,8
Bollet et al 2007 (50)	60		0,400	0,004	
Hsiang et al 2007 (15)	46	69			44,0
Bhattacharyya et al 2008 (22)	32		0,710		65,6
Chen et al 2008 (51)	24		0,610		29,2
Craciunescu et al 2009 (52)	20		0,690	0,002	
Moon et al 2009 (53)	195		0,584		
Morvan et al 2010 (54)	32		0,340		75
Straver et al 2010 (55)	208	76			46
Liu et al 2011 (56)	27	79,3	0,902	<0,001	
Park et al 2011 (57)	32	75			
Nadrljanski et al 2013 (58)	66		0,930	0,09	
Hahn et al 2014 (59)	78		0,891	0,004	

La majorité des études publiées montre des coefficients de corrélation, entre la taille résiduelle mesurée par l'IRM post-chimiothérapie et la taille histologique, supérieurs à celui observé dans notre cohorte ($r = 0,503$). Ces données de la littérature sont pourtant difficilement comparables à notre étude, en raison de définitions de la concordance entre les mesures de l'IRM préopératoire et de l'histologie très variables d'une étude à l'autre (mesures concordantes si la classe RECIST est concordante ou si la différence entre les 2 mesures est inférieure à 1 cm ou 2 cm). On retrouve également une grande hétérogénéité entre les études en ce qui concerne :

- les critères d'inclusion des patientes (tumeurs unifocales, multifocales ou diffuses, tumeurs inflammatoires),
- les protocoles de chimiothérapie utilisés,

- les techniques d'IRM utilisées (résolution, IRM de diffusion et IRM dynamique avec injection de produit de contraste),
- ainsi que la méthodologie pour la réalisation des mesures (plus grand axe visualisé, moyenne des diamètres dans 3 plans orthogonaux).

Au total, pour le collège d'experts français ayant travaillé sur les recommandations de 2011 de Saint Paul de Vence (14), la corrélation entre la taille tumorale résiduelle mesurée par IRM et l'histologie finale est très variable avec un coefficient de corrélation variant de 0,34 à 0,98 (46, 54).

Dans la littérature, les discordances de taille les plus importantes sont retrouvées pour les lésions ayant régressé de façon fragmentée (35), les carcinomes lobulaires invasifs et l'association de lésions in situ extensives. De nombreux cas de sous-estimations et de faux négatifs sont décrits notamment pour des lésions invasives de petite taille (moins de 1 mm), des lésions de carcinome canalaire in situ (46) ou de carcinome lobulaire invasif (10). A l'inverse la présence d'un rehaussement ne signifie pas systématiquement la présence d'un reliquat tumoral mais peut correspondre à des lésions de fibrose ou à des phénomènes inflammatoires de résorption dans 6 à 66% des cas (14), pouvant entraîner une surestimation du résidu à l'IRM. Dans notre étude, seuls les carcinomes lobulaires infiltrants sont identifiés comme facteur de risque de discordance entre la mesure IRM et la mesure histologique.

Les mesures réalisées par IRM après une chimiothérapie néoadjuvante seraient moins fiables que celles réalisées avant tout traitement en raison d'une diminution de la prise de contraste après la chimiothérapie (pic de rehaussement passant de 210 % à 166 % en moyenne pour Partridge(45)). Ceci serait lié à une réduction de la vascularisation tumorale due à la chimiothérapie (60) et pourrait expliquer une sous-estimation du résidu tumoral par l'IRM post-chimiothérapie voire une augmentation du taux de faux négatifs (10, 61). Cette sous-estimation de la taille tumorale chez des patientes bénéficiant d'une chirurgie conservatrice peut entraîner des marges d'exérèse positives et avoir des conséquences sur la morbidité, le coût de la prise en charge, le résultat esthétique et l'impact psychologique pour la patiente, du fait de la nécessité d'une reprise chirurgicale. Une surestimation du résidu tumoral peut conduire au contraire à la réalisation de mastectomies inutiles comme cela a été le cas pour 2 de nos patientes.

Les mesures du résidu tumoral par l'IRM post-chimiothérapie varieraient également selon l'observateur qui réalise les mesures. Dans une étude de reproductibilité réalisée par Partridge, une variation moyenne de 11 % est observée entre les mesures réalisées par 2 radiologues différents (45). Le calcul d'une moyenne entre les mesures de la lésion dans 3 plans orthogonaux ou la mesure du volume tumoral pourraient permettre d'améliorer la reproductibilité des mesures.

La prise de contraste des carcinomes lobulaires infiltrant entraînerait plus de faux négatifs que dans les autres types histologiques (10). Pour certains auteurs, les résultats de l'IRM seraient plus précis pour les tumeurs surexprimant HER2 et en cas d'utilisation du trastuzumab, probablement en raison de l'efficacité de ce traitement en termes de réponse histologique

complète (15, 35). Pour d'autres l'IRM évaluerait mieux le résidu tumoral dans les tumeurs HER2 négatives et triple négative (53, 55). Pour certains auteurs, le type de chimiothérapie utilisé peut également entraîner une sous-estimation du résidu tumoral par IRM, notamment en cas de chimiothérapie contenant des taxanes (62) ou en cas de traitement par Bevacizumab (63) pour les tumeurs HER2 négatives. Dans notre étude l'expression d'HER2 ne semble cependant pas influencer la performance de l'IRM dans l'évaluation de la taille tumorale résiduelle post-chimiothérapie. Selon Bahri (64), le risque de sous-estimer le résidu tumoral serait aussi plus important pour les lésions prenant la forme d'un rehaussement sans masse que pour les tumeurs formant une masse.

Une composante intra-canaulaire extensive se définit comme un carcinome canalaire infiltrant dont plus de 25% du volume tumoral est composé de carcinome canalaire in situ avec du carcinome intra-canaulaire qui s'étend au delà de la lésion infiltrante vers le tissu mammaire environnant (65); sa présence peut compliquer l'interprétation des IRM mammaires (22). Une forme particulière de réponse histologique complète concerne les tumeurs infiltrantes avec composante intra-canaulaire extensive qui persiste après chimiothérapie néo-adjuvante. Ce carcinome in situ extensif explique que même en cas de réponse histologique complète pour la lésion infiltrante, un taux important de mastectomie soit encore réalisé alors qu'il n'a aucun impact sur la survie sans récurrence, ni sur le taux de récurrences locales (14).

L'IRM semble surtout intéressante pour définir le mode de réponse, surtout en cas d'existence d'une fragmentation tumorale. En effet, en cas de réponse fragmentée au traitement néo-adjuvant, l'évaluation de la taille résiduelle par IRM est peu fiable et ce type de réponse doit inciter fortement à la réalisation d'un geste radical (14). Il apparaît donc important que le mode de réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante (concentrique ou fragmentée) soit analysée et décrite par les radiologues, de façon à aider le chirurgien à prendre sa décision sur le geste chirurgical à envisager.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la technique de résection glandulaire à réaliser, l'étude de la littérature confirme l'hétérogénéité des pratiques chirurgicales avec des résections limitées en Amérique du Nord et des résections un peu plus larges en Europe où certaines équipes réalisent systématiquement des quadrantectomies (Italie). Aucun essai prospectif n'a comparé après chimiothérapie néo-adjuvante, la tumorectomie élargie (classique) à la résection standardisée du quadrant ou à l'oncoplastie. L'attitude d'adapter le volume de glande réséquée à la réponse tumorale estimée par l'imagerie paraît logique dans le cadre d'une conversion d'une indication de mastectomie en chirurgie conservatrice (14). Cependant l'analyse des résultats de notre étude révèle que l'estimation de la taille tumorale résiduelle n'est pas le seul élément conditionnant la réalisation d'une chirurgie conservatrice satisfaisante puisque même en cas de surestimation du résidu tumoral des reprises chirurgicales pour marges atteintes ont été nécessaires (dans 19,2 % des cas).

Selon les recommandations de Saint Paul de Vence de 2011 (14), la décision du type de résection glandulaire à effectuer doit intégrer le type tumoral (histologie, composante intra-canaulaire extensive), le stade initial (taille, statut ganglionnaire, multifocalité), la prédiction de la réponse tumorale (RE, grade, Ki67, HER2) et le mode de réponse tumoral (concentrique ou

fragmentée). Il faut proposer une chirurgie d'exérèse large (quadrantectomie avec remodelage glandulaire) aux sous-groupes à risque : femmes jeunes, taille initiale de la tumeur supérieure à cinq centimètres, N2 initial, type lobulaire, réponse tumorale fragmentée et maladie résiduelle multifocale.

La décision de réaliser une chirurgie conservatrice prend donc en compte un grand nombre de facteurs tels que la taille du résidu tumoral, la localisation de la tumeur, le volume mammaire, l'impression clinique du chirurgien et les attentes de la patiente. La décision chirurgicale finale doit être pluridisciplinaire et se baser sur le rapport entre le volume tumoral résiduel et le volume mammaire mais aussi sur la localisation de la tumeur et les techniques chirurgicales possibles.

Comparaison avec l'évaluation de la réponse par échographie

Dans de nombreuses études l'échographie apparaît comme étant moins performante que l'IRM pour l'évaluation du résidu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante. Pour Balu-Maestro (3), l'évaluation par IRM est concordante avec la taille histologique dans 63 % des cas alors que la taille échographique n'est concordante que dans 43 % des cas. Pour Akazawa (49), la corrélation entre la mesure échographique et anatomopathologique ($r = 0,484$) est nettement inférieure à la corrélation observée entre la mesure obtenue par IRM en 3-dimension et l'examen histologique ($r = 0,896$) avec $p < 0,0001$. Cependant ce n'est pas le cas dans notre étude, où la mesure du résidu tumoral par échographie est légèrement mieux corrélée à la taille histologique de la tumeur que la mesure réalisée par IRM.

Dans la littérature, la majorité des études retrouve une efficacité comparable entre l'échographie et l'IRM mammaire pour l'évaluation du résidu en fin de chimiothérapie. En effet dans la méta-analyse de Marinovich (66) regroupant dix études qui comparent l'efficacité de l'IRM et de l'échographie post-chimiothérapie pour l'évaluation du reliquat tumoral, la performance de l'échographie est légèrement inférieure à celle de l'IRM mais sans différence statistiquement significative ($p = 0,15$). Ainsi pour Bollet en 2007 (50) le coefficient de corrélation entre les mesures obtenues par l'imagerie et par l'examen histologique était identique pour l'IRM ($r = 0,4$; $p = 0,004$) et l'échographie ($r = 0,4$; $p = 0,006$). Selon Atkins (67), l'échographie serait même plus performante que l'IRM pour les tumeurs triple négatives avec une différence de moins de 1cm entre les mesures de l'imagerie et la taille anatomopathologique dans 83 % des cas pour l'échographie (IC 95 % = [77-89 %]) contre 78 % des cas pour l'IRM (IC 95 % = [71-85 %]).

Dans notre étude l'évaluation de la taille du résidu tumoral par échographie apparaît légèrement mieux corrélée à la taille histologique effective ($r = 0,650$ contre $r = 0,503$ pour l'évaluation par IRM mammaire) et le taux de chirurgie conservatrice validée est plus élevé dans le groupe ayant eu une réévaluation par échographie. Cependant le groupe dont la réponse tumorale est estimée par échographie présentait plus de carcinomes canaux infiltrants (sans que la différence soit statistiquement significative) et l'échographie post-chimiothérapie était réalisée dans un délai significativement plus proche de la chirurgie. Ces éléments peuvent expliquer la meilleure performance de l'échographie et donc le taux plus élevé de chirurgie conservatrice validée dans le groupe évalué par échographie.

Notre étude montre donc que l'IRM mammaire permet d'obtenir une évaluation satisfaisante de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante en complément de l'examen clinique et sénologique standard. Cependant cette technique d'imagerie peut parfois surestimer ou sous-estimer de façon relativement importante la taille lésionnelle résiduelle en fin de chimiothérapie, sans qu'il n'ait été mis en évidence de facteur prédictif de mauvaise performance de l'IRM, mis à part la présence d'un carcinome lobulaire infiltrant à la biopsie initiale.

Dans cette étude, l'échographie mammaire réalisée en fin de chimiothérapie semble aussi performante que l'IRM pour l'évaluation du résidu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante. L'échographie mammaire étant plus facile d'accès, plus rapide et moins coûteuse que l'IRM mammaire, elle semble être l'examen de choix pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante avant la décision de réaliser une chirurgie conservatrice.

La performance de l'IRM mammaire étant généralement supérieure au bilan sénologique classique dans la littérature, il semble important de poursuivre ce travail afin de définir la place de l'IRM mammaire dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il serait donc intéressant de réaliser une étude prospective incluant toutes les patientes bénéficiant d'une chimiothérapie première en vue d'une conservation mammaire avec un protocole formalisé en terme de bilan préthérapeutique et post-thérapeutique avec des délais standardisés de réalisation de l'IRM pré-opératoire, plus proches de la chirurgie (inférieurs à 15 jours) avec une comparaison systématique à l'échographie mammaire pré-opératoire.

Perspectives d'avenir

De plus en plus d'études récentes évaluent la réponse précoce à la chimiothérapie par IRM mammaire. L'intérêt théorique de cette évaluation précoce serait de prédire la qualité de la réponse finale à partir de la réponse observée après une ou deux cures et ainsi de pouvoir modifier la stratégie thérapeutique précocement. En effet une diminution de plus de 30 à 45% de la taille tumorale après le premier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante serait en faveur d'une réponse histologique complète à la fin du traitement néoadjuvant (46). A l'inverse, l'absence de réponse après un ou deux cycles serait un élément fiable pour définir les patientes mauvaises répondeuses (14).

Des critères cinétiques précoces sont également étudiés et seraient prédictifs d'une bonne réponse tels que l'aplatissement de la courbe d'intensité du rehaussement après une cure (10). Par ailleurs, l'absence de diminution précoce du phénomène de lavage serait en faveur d'une mauvaise réponse (68).

Pour de nombreux auteurs, le volume tumoral serait un élément plus performant que l'estimation sur une ou deux dimensions de la taille tumorale. Le volume tumoral peut être calculé soit en délimitant le rehaussement sur chaque coupe et en sommant le nombre de pixels obtenus pour Partridge (69) ou à l'aide d'un logiciel informatique pour Hylton (7). Pour Liu en 2012 (70), la mesure du volume tumoral résiduel par IRM (calculé par un modèle ellipsoïde à partir de 3 mesures orthogonales maximales) ainsi que le rapport volume tumoral

sur volume mammaire sont très bien corrélés aux mesures obtenues par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

De nouvelles techniques telles que la spectroscopie par IRM mesurant la diminution du pic de choline après les premiers cycles de chimiothérapie pourraient permettre de prédire la réponse de façon plus précoce qu'avec l'IRM mammaire classique (71).

Des études récentes telles que celle de Jiang en 2013 (72) évaluent l'intérêt de la mesure de la modification de l'oxygénation tumorale après chimiothérapie néo-adjuvante par BOLD-IRM (Blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging) qui utilise la desoxyhémoglobine comme agent de contraste endogène. Les tumeurs présentant une réponse complète à la chimiothérapie néo-adjuvante semblent présenter une prise de contraste significativement plus importante après inhalation d'oxygène à 100 % en BOLD-IRM pré-thérapeutique. Cette technique non-invasive simple pourrait donc apporter des informations physiopathologiques complémentaires à l'IRM avec injection de produit de contraste. Cependant cette étude se base sur un faible effectif de 7 patientes, les mesures par cette technique d'IRM sont d'interprétation très difficile en cas d'artéfacts de mouvement et peu fiables pour les tumeurs de petite taille.

Des données récentes de la littérature semblent montrer que l'IRM pourrait avoir un intérêt pronostic. Pickles en 2009 montrait ainsi que des critères accessibles en IRM dynamique reflétant la perfusion tumorale et la néo-angiogénèse (rehaussement à 30 secondes et aire sous la courbe) pouvaient avoir une valeur pronostique sur la survie sans récurrence et la survie globale (73).

L'évaluation par IRM mammaire de la réponse de la tumeur primitive à la chimiothérapie néoadjuvante pourrait aussi permettre de prédire le statut ganglionnaire retrouvé sur l'examen anatomopathologique selon Hsiang (15). Une corrélation très forte entre la réponse mammaire visualisée à l'IRM post-chimiothérapie et le statut ganglionnaire était mise en évidence pour les tumeurs surexprimant HER2 et traitées par Trastuzumab (fiabilité, sensibilité et spécificité de 100%).

Conclusion

L'imagerie tient une place très importante dans la prise en charge des cancers du sein bénéficiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante en vue d'une éventuelle conservation mammaire. L'IRM mammaire permet une évaluation correcte du résidu tumoral en fin de chimiothérapie néo-adjuvante, avec cependant des sur et sous-estimations possibles à prendre en compte, notamment en cas de carcinome lobulaire infiltrant, de lésion non-masse, de carcinome in situ extensif ou de réponse fragmentée. L'échographie mammaire semble être aussi performante que l'IRM mammaire pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante avec une accessibilité plus simple et un coût moindre. Il convient donc de prendre en compte les mesures IRM du résidu tumoral en les confrontant aux données de l'examen clinique et du bilan sénologique conventionnel avant de prendre la décision d'une chirurgie conservatrice.

Il semble également intéressant de poursuivre l'évaluation de l'IRM mammaire préopératoire après chimiothérapie néoadjuvante par la réalisation d'une étude prospective avec un protocole uniformisé en terme de bilan pré-thérapeutique, réévaluation précoce et bilan post-thérapeutique avec des délais de réalisation standardisés et une comparaison systématique à l'échographie mammaire.

Bibliographie

1. von Minckwitz G, Costa SD, Eiermann W, Blohmer JU, Tulusan AH, Jackisch C, et al. Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(7):1999-2005.
2. 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. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2001(30):96-102.
3. 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 research and treatment*. 2002;72(2):145-52.
4. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;184(3):868-77.
5. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European journal of cancer*. 2010;46(8):1296-316.
6. 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 American journal of roentgenology*. 2003;181(5):1275-82.
7. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, et al. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology*. 2012;263(3):663-72.
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. 2013:122 p.
9. 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;19(5):403-10.
10. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kuhn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *European radiology*. 2002;12(7):1711-9.
11. Barnes SL, Whisenant JG, Loveless ME, Yankeelov TE. Practical dynamic contrast enhanced MRI in small animal models of cancer: data acquisition, data analysis, and interpretation. *Pharmaceutics*. 2012;4(3):442-78.
12. El Koury C, Tardivon A, Thibaut F, Bareau B, Nuenschwander S. Comment je fais une IRM mammaire. *Journal de radiologie*. 2007;88:694-700.

13. American College of Radiology. ACR BI-RADS Atlas, breast imaging reporting and data system. 5th edition. Reston, VA: American College of Radiology. 2013.
14. Ceugnart L, Coudert B, Dalenc F, Guinebretière JM, Rouanet P, Toledano A. Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). RPC NiceSaint-Paul de Vence 2011. *Oncologie*. 2011;13:658-80.
15. Hsiang DJ, Yamamoto M, Mehta RS, Su MY, Baick CH, Lane KT, et al. Predicting nodal status using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy with and without sequential trastuzumab. *Archives of surgery*. 2007;142(9):855-61; discussion 60-1.
16. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2005;92(3):231-8.
17. Wasser K, Klein SK, Fink C, Junkermann H, Sinn HP, Zuna I, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *European radiology*. 2003;13(1):80-7.
18. 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). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
19. Rubens RD. The management of locally advanced breast cancer. *British journal of cancer*. 1992;65(2):145-7.
20. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(7):2483-93.
21. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1037-44.
22. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *British journal of cancer*. 2008;98(2):289-93.
23. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 2007;94(10):1189-200.
24. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(22):4224-37.
25. Girish S, Gupta M, Wang B, Lu D, Krop IE, Vogel CL, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;69(5):1229-40.

26. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*. 2006;106(1):35-41.
27. Fitoussi AD, Berry MG, Fama F, Falcou MC, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;125(2):454-62.
28. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(5):1375-91.
29. Regano S, Hernanz F, Ortega E, Redondo-Figuero C, Gomez-Fleitas M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World journal of surgery*. 2009;33(10):2082-6.
30. Bong J, Parker J, Clapper R, Dooley W. Clinical series of oncoplastic mastopexy to optimize cosmesis of large-volume resections for breast conservation. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3247-51.
31. 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. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(3):223-8.
32. 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. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;180(3):297-306.
33. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2650-5.
34. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990;82(19):1539-45.
35. Chen JH, Feig BA, Hsiang DJ, Butler JA, Mehta RS, Bahri S, et al. Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Annals of surgery*. 2009;249(3):448-54.
36. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(9):1565-9.
37. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G, et al. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology*. 1996;198(2):333-40.

38. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3248-58.
39. Haute autorité de santé. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein: Haute autorité de santé; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_irm_mammaire_2011-11-10_14-37-1_863.pdf. Consulté le 20/12/2013.
40. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9714):563-71.
41. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1994;191(3):633-8.
42. Nicoletto MO, Nitti D, Pescarini L, Corbetti F, Mencarelli R, Cappetta A, et al. Correlation between magnetic resonance imaging and histopathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Tumori*. 2008;94(4):481-8.
43. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996;78(1):91-100.
44. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;13(6):868-75.
45. 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. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(5):1193-9.
46. Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC, Hsueh S, Chang HK, 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 research and treatment*. 2003;78(1):51-8.
47. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast cancer research and treatment*. 2004;83(1):67-76.
48. Warren RM, Bobrow LG, Earl HM, Britton PD, Gopalan D, Purushotham AD, et al. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *British journal of cancer*. 2004;90(7):1349-60.
49. Akazawa K, Tamaki Y, Taguchi T, Tanji Y, Miyoshi Y, Kim SJ, et al. Preoperative evaluation of residual tumor extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *The breast journal*. 2006;12(2):130-7.
50. Bollet MA, Thibault F, Bouillon K, Meunier M, Sigal-Zafrani B, Savignoni A, et al. Role of dynamic magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor response to preoperative

concurrent radiochemotherapy for large breast cancers: a prospective phase II study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(1):13-8.

51. Chen JH, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. Inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: can magnetic resonance imaging precisely diagnose the final pathological response? *Annals of surgical oncology*. 2008;15(12):3609-13.

52. Craciunescu OI, Blackwell KL, Jones EL, Macfall JR, Yu D, Vujaskovic Z, et al. DCE-MRI parameters have potential to predict response of locally advanced breast cancer patients to neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia: a pilot study. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2009;25(6):405-15.

53. Moon HG, Han W, Lee JW, Ko E, Kim EK, Yu JH, et al. Age and HER2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neo-adjuvant systemic treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(4):636-41.

54. Morvan A, De Korvin B, Bouriel C, Carsin A, Tas P, Bendavid C, Dupré PF, Kerbrat P, Mesbah H, Poree P, Levêque J. Cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante : évaluation du reliquat tumoral par IRM mammaire. *J Radiol* 2010, 91(6):693-9.

55. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgery*. 2010;251(4):701-7.

56. Liu YH, Ye JM, Xu L, Huang QY, Zhao JX, Duan XN, et al. Effectiveness of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluating clinical responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Chinese medical journal*. 2011;124(2):194-8.

57. Park JS, Moon WK, Lyou CY, Cho N, Kang KW, Chung JK. The assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: comparison of magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta radiologica*. 2011;52(1):21-8.

58. Nadrljanski MM, Milosevic ZC, Plesinac-Karapandzic V, Maksimovic R. MRI in the evaluation of breast cancer patient response to neoadjuvant chemotherapy: predictive factors for breast conservative surgery. *Diagnostic and interventional radiology*. 2013;19(6):463-70.

59. Hahn SY, Ko EY, Han BK, Shin JH, Ko ES. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *European journal of radiology*. 2014;83(2):283-8.

60. Makris A, Powles TJ, Kakolyris S, Dowsett M, Ashley SE, Harris AL. Reduction in angiogenesis after neoadjuvant chemoendocrine therapy in patients with operable breast carcinoma. *Cancer*. 1999;85(9):1996-2000.

61. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR in biomedicine*. 2002;15(2):154-63.

62. Denis F, Desbiez-Bourcier AV, Chapiron C, Arbion F, Body G, Brunereau L. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based

chemotherapy for breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(10):1069-76.

63. Chen JH, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2008;112(1):17-26.

64. Bahri S, Chen JH, Mehta RS, Carpenter PM, Nie K, Kwon SY, et al. Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(6):1619-28.

65. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Amy C, Anthony DE, Farrar WB, Forero A, Hermes Giordano S, Goldstein LJ, Hayes DF, Hudis CA, Isakoff SJ, Ljung BME, Marcom PK, Salerno May K, Mayer IA, McCormick B, Pegram M, Pierce LJ, Reed EC, Schwartzberg LS, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Ward JH, Wolff AC, Zellars R. NCCN Guidelines for Breast Cancer. Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network 2013.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Consulté le 17/02/2014.

66. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, von Minckwitz G, Mamounas E, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*. 2013;109(6):1528-36.

67. Atkins JJ, Appleton CM, Fisher CS, Gao F, Margenthaler JA. Which imaging modality is superior for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer? *Journal of oncology*. 2013;2013:964863.

68. El Khoury C, Servois V, Thibault F, Tardivon A, Ollivier L, Meunier M, et al. MR quantification of the washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: feasibility and preliminary results. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;184(5):1499-504.

69. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverson DS, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;184(6):1774-81.

70. Liu Q, Ye JM, Xu L, Duan XN, Zhao JX, Liu YH. Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI and histopathology in the measurement of tumor and breast volume and their ratio in breast cancer patients: a prospective study. *Chinese medical journal*. 2012;125(21):3856-60.

71. Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E. Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of 1H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging. *Japanese journal of radiology*. 2010;28(2):101-9.

72. Jiang L, Weatherall PT, McColl RW, Tripathy D, Mason RP. Blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast magnetic resonance imaging (MRI) for prediction of breast cancer chemotherapy response: a pilot study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(5):1083-92.

73. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *European journal of radiology*. 2009;71(3):498-505.

Intérêt de l'IRM Mammaire dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pour la décision de chirurgie conservatrice des cancers du sein inaccessibles d'emblée à une conservation mammaire

RESUME

La chimiothérapie néoadjuvante est de plus en plus utilisée pour optimiser le taux de chirurgie conservatrice des cancers du sein. L'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant avec une estimation fiable de la taille du résidu tumoral est indispensable à la prise de décision concernant la prise en charge chirurgicale.

L'estimation de la taille tumorale résiduelle par les méthodes conventionnelles (examen clinique, mammographie et échographie mammaire) a révélé une efficacité variable dans la littérature et l'IRM mammaire pourrait offrir une meilleure performance. Cette étude rétrospective unicentrique, inclue 80 patientes présentant des carcinomes mammaires uniques traités par chimiothérapie néoadjuvante en vue d'une chirurgie conservatrice. 45 patientes ont bénéficié d'une IRM mammaire à la fin de la chimiothérapie pour évaluer la réponse tumorale. L'IRM mammaire permet une évaluation correcte du résidu tumoral en fin de chimiothérapie néoadjuvante avec un coefficient de corrélation de 0,503 avec la taille histologique effective ($p= 0,0003$). Cependant cette technique d'imagerie présente parfois des surestimations et des sous-estimations importantes notamment en cas de carcinome lobulaire infiltrant. Par comparaison, 35 patientes ont bénéficié d'une évaluation de la réponse en fin de chimiothérapie néoadjuvante par échographie mammaire. Celle-ci semble être aussi performante que l'IRM mammaire (coefficient de corrélation de 0,650 avec $p<0,0001$) avec une meilleure accessibilité et un coût moindre.

Il convient donc de prendre en compte les mesures du résidu tumoral obtenues par IRM en les confrontant aux données de l'examen clinique et du bilan sénologique conventionnel avant de prendre la décision d'une chirurgie conservatrice.

MOTS CLES

Cancer ; sein ; chimiothérapie néoadjuvante ; IRM mammaire ; chirurgie conservatrice