

Acquis & Limites en sénologie *34^{es} Journées*

de la Société
Française
de Sénologie et
de Pathologie
Mammaire

Sous la direction :

Alain Fourquet
Joseph Gligorov
Anne Gompel
Jean-Marc
Guinebretière
Jean-Yves Seror
Marc Spielmann
Richard Villet

*Coordination
scientifique :*
Anne Lesur



2012

14-16 Novembre
Paris

Acquis et limites en sénologie

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Sous la direction de
Alain Fourquet, Joseph Gligorov, Anne Gompel
Jean-Marc Guinebretière, Jean-Yves Seror
Marc Spielmann, Richard Villet
Coordination scientifique
Anne Lesur

Acquis et limites en sénologie

Assets and limits in breast diseases

**34^{es} Journées de la Société Française
de Sénologie et de Pathologie Mammaire
14-16 Novembre 2012
Paris**

Alain Fourquet

Département de radiothérapie-oncologie
Institut Curie
26, rue d'Ulm
75005 Paris

Joseph Gligorov

Service de cancérologie
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75970 Paris Cedex 20

Anne Gompel

Unité de gynécologie endocrinienne
Université Paris Descartes
INSERM UMRS 938
Hôpitaux universitaires Cochin Hôtel-Dieu
Broca
53, avenue de l'Observatoire
75679 Paris Cedex 14

Jean-Marc Guinebretière

Service de pathologie
Hôpital René-Huguenin – Institut Curie
35, rue Dailly
92210 Saint-Cloud

Anne Lesur

Coordination Sein
Centre Alexis-Vautrin
6, avenue de Bourgogne
54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Jean-Yves Seror

Cabinet de radiologie
9 ter, boulevard Montparnasse
75006 Paris

Marc Spielmann

Service d'oncologie médicale et pathologie
mammaire
Institut de cancérologie Gustave Roussy
114, rue Edouard-Vaillant
94805 Villejuif

Richard Villet

Service de chirurgie viscérale et gynécologique
Hôpital des Diaconesses
18, rue du Sergent-Bauchat
75012 Paris Cedex

ISBN : 978-2-8178-0395-1 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2013

Crédit photo de couverture : © Myriam Tirler

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright. L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Mise en page : Desk

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché



Sommaire

Avant-propos

Anne Lesur.....	21

Introduction – Acquis et limites en médecine : le cas du cancer du sein

Richard Villet.....	23

Leçon Charles-Marie Gros

Trente-cinq ans de sénologie : acquis et perspectives (1977-2012)

J. Rouëssé.....	29

Sessions plénières

Acquis et limites de l'imagerie locorégionale

Prélever ou surveiller : acquis et limites de la classification Bi-Rads

L. Ceugnart, N. Rocourt, H. Jarraya, T. Boulanger, G. Pouliquen, D. Bercez, F. Bachellet, C. Chaveron et S. Taieb	38

L'élastographie peut-elle modifier nos stratégies ?

C. Balu-Maestro.....	45

Nouvelles techniques d'imagerie : à qui s'adressent-elles ?

C. Dromain, C. Balleyguier et S. Canale.....	52

Sénologie interventionnelle : du diagnostic à la thérapeutique – Acquis et limites

J.-Y. Sèror, B. Scheuer-Niro, F. Scetbon, C. Ghenassia-Vidal, A. Duval et G. Elfersi-Zemmour.....	59

Acquis et limites en anatomopathologie et biologie moléculaire

Acquis et limites dans les lésions frontières

A. Vincent-Salomon 66

Définition biologique de l'agressivité tumorale : les signatures biologiques peuvent-elles être utilisées en pratique clinique ?

M. Arnedos, S. Delaloge et F. André 72

Analyse du ganglion sentinelle : vers de nouvelles techniques ?

F. Penault-Llorca 79

Acquis et limites en radiothérapie et en oncologie médicale, en situation non métastatique

Vers une radiothérapie personnalisée ?

C. Bourcier et D. Azria 88

Critères de choix d'une chimiothérapie néoadjuvante

J. Gligorov, A. Fajac, M. Antoine, K. Kerrou, I. Thomassin, R. Rouzier,
J.-P. Lotz, J.-F. Bernaudin et S. Uzan 92

Acquis et limites de l'hormonothérapie adjuvante

M. Debled et L. Mauriac 113

Acquis et limites dans les thérapies ciblées anti-HER 2

T. Petit 119

Acquis et limites en chirurgie

Acquis et limites dans l'exploration de l'aisselle

J.-M. Classe, S. Giard, G. Houvenaeghel, K. Clough, C. Nos et E. Barranger 132

Acquis et limites des reconstructions mammaires immédiates

J.-P. Fyad 138

Quelle chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante ?

R. Rouzier, C. Bezu, F. Rey, C. Coutant, D. Atallah et E. Chereau 143

Autour du cancer du sein

Hormones exogènes et risque de cancer du sein : où en est-on ?

A. Gompel 152

Fertilité et cancer du sein : nouvelles options

V. Gayet, B. Boquet, C. Chapron et D. de Ziegler..... 160

Os et cancer du sein : une relation complexe

F. Tremollières 164

Ateliers

Qualité de vie

Complications hématologiques des chimiothérapies

D. Kamioner 182

Peau et phanères

B. Billemont..... 184

Recommandations AFSOS-SFPO pour la prise en charge de la dépression chez les patients atteints de cancer : du diagnostic à la prescription

S. Dauchy, F. Barruel, E. Duflot et T. Montaut..... 188

De la chirurgie mammaire traditionnelle à la chirurgie ambulatoire

Chirurgie du sein en France : état des lieux actualisé

V.J. Bardou..... 192

Contraintes, avantages et perspectives de la chirurgie sénologique en ambulatoire : expérience de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest

F. Dravet 193

Anesthésie locorégionale et cancer : que faut-il en penser ?

J. Raft et C. Meistelman 196

Membre supérieur – Lymphœdème et sport

L'épaule et le membre supérieur après traitement du cancer du sein : état des lieux

C. Frey, D. Salet Lizée, C. Dehghani, E. Vincens, A. Kane et R. Villet..... 202

Comment j'ai repris l'aviron après un curage axillaire : témoignages

A. Ponsonnet et K. Botcherby-d'Oléon 204

Facteurs de risque et prévention du lymphœdème après traitement du cancer du sein

M. Arrault-Chaya..... 205

Traitement du lymphœdème

S. Vignes 209

Pour en savoir plus..... 215

Gynécologie

Entière délégation du suivi en ville après cancer du sein de pronostic favorable : les résultats du Réseau Gynecomed Île-de-France

I. Dagousset, C. Dubot, A. Fourquet et S. Fridmann..... 222

Pour une bonne prise en charge des patientes à risque familial de cancer du sein (actualités en oncogénétique)

C. Rousset-Jablonski, P. This, I. Dagousset, A. de la Rochefordière,
C. Noguès et D. Stoppa-Lyonnet 227

Bilan avant induction de l'ovulation chez une femme à haut risque mammaire

C. Decanter..... 232

Troubles climatiques après cancer du sein

C. Dehghani, C. Frey, E. Vincens, A. Kane, D. Salet-Lizée et R. Villet..... 242

Autour de la lactation

La lactation protège-t-elle le sein du cancer ?

C. Coutant, D. Hudry, S. Sabrina Dridi, L. Bergogne et C. Loustalot..... 248

Allaitement maternel après cancer du sein

C. Fournis, M.-C. Voltzenlogel, V. Lavoué et J. Levêque 252

État de l'art sur la prolactine

N. Chabbert-Buffet 257

Prothèses mammaires**Les différentes prothèses mammaires : de quoi disposons-nous en reconstruction mammaire ?**

M.-C. Perrot-Bassoul 260

Analyse rétrospective d'une série de 770 prothèses PIP

K.B. Clough, E. Massey, C. Nos, C. Alaeddine, M. Meunier et I. Sarfati 261

Aspects réglementaires de la mise sur le marché

F. Labedan 263

Surveillance des prothèses mammaires mises en place – Aspect médical

S. Pétoin 265

Surveillance des implants mammaires mis en place : qui fait quoi et comment y contribuer ?

C. Féchant 266

Atelier de radiologie 1 – L'imagerie interventionnelle mammaire : comprendre pour mieux prescrire**Microbiopsies ou macrobiopsies écho-guidées des nodules mammaires : le choix des armes**

L. Rotenberg 270

Macrobiopsies diagnostiques : monoblocs ou fragmentaires ?

R. Plantade 273

Macrobiopsie sous stéréotaxie des microcalcifications dans la prise en charge des cancers du sein

B. Scheuer-Niro 276

Biopsie mammaire sous IRM : indications et limites

J. Chopier et I. Thomassin Naggara 280

Atelier de radiologie 2 – l'IRM mammaire illustrée : indications et clés d'interprétation

IRM mammaire : les clés de la prescription et du compte rendu

B. Salicru 286

Les galactophores en IRM : intérêt en clinique

K. Kinkel et J. Chopier 289

Le rehaussement sans masse : comprendre et gérer

I. Thomassin-Naggara, J. Chopier, M. Ballester, E. Darai et S. Uzan 294

Valeur prédictive négative de l'IRM : quand et comment l'utiliser ?

M. Asad-syed, S. Ferron, M. Boisserie-Lacroix et G. Hurtevent..... 298

Forum de dépistage

Dépistage des cancers du sein : les cancers de l'intervalle du programme français. Définitions – Particularités

B. Séradour 307

Quelles sont les données disponibles en France concernant les cancers de l'intervalle ? Les données de l'InVS et des registres de cancer

A. Rogel et F. Molinié 311

Les sources de données des cancers de l'intervalle dans les structures de dépistage

Z. Brixi et ACORDE (Association des coordonnateurs du dépistage des cancers) 317

Analyse des cancers de l'intervalle du sein dans les départements français disposant d'un registre des cancers

C. Exbrayat, M. Barraud Krabe, C. Guldenfels, H. Delattre-Massy, P. Soler Michel, C. Allieux, M.-C. Quertier et F. Mariani 319

Facteurs histopronostiques des cancers de l'intervalle – Comparaison aux cancers du sein dépistés entre 2004 et 2009 dans 50 départements français

Ph. Soyer et les coordinateurs départementaux des dépistages
avec ACORDE 322

Cancers de l'intervalle dans le programme de dépistage du cancer du sein en France et facteurs de risque entre 2004 et 2009

M. Thirion et les coordonnateurs départementaux des dépistages 327

Cancers d'intervalle dans le dépistage organisé du cancer du sein en France : impact de la technologie numérique

B. Séradour et C. Allieux 334

Vitamine D et cancer du sein : une piste non exploitée ?

S. Saez et P.-M. Martin 339

Posters

1. Carcinome adénoïde kystique du sein

Z. Merad 355

2. Évaluation de la radiographie de pièce opératoire dans les zonectomies pour cancer du sein infiltrant et *in situ* infraclinique, facteurs prédictifs de marges atteintes

C. Rua, P. Lebas, P. Michenet et L. Ouldamer 356

3. Qualité de vie après lipomodelage : étude rétrospective à propos de 42 patientes

J.-F. Le Brun, M. Dejode, J.-M. Classe, L. Campion et F. Dravet 358

4. Le cancer du sein chez l'homme. Approche épidémiologique, diagnostique et thérapeutique : étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas

A.-S. Oger, M. Boukerrou, L. Campion, E. Rousseau, J.-F. Le Brun,
E. Bussièrès et J.-M. Classe 363

5. Bilan initial dans le cancer du sein infiltrant : ce que le pathologiste peut vous dire

E. Russ, J. Duclos, B. Loridon, H. Kafé et C. Riopel..... 368

6. Contribution de 100 000 images aux études du microendoscope à fibre optique

N. Liu, Y.J. Li, K.R. Wang, S.R. Yao, C.X. Zhang et Z.L. Xu..... 370

7. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans

F. Mambourg, J. Robays, C. Camberlin, J. Vlayen et J. Gailly 375

8. Capitonage de la loge de mastectomie *versus* pose de drain dans la prévention de la formation des séromes

L. Ouldamer, A. Trefoux-Bourdet, A. Caille, et G. Body 378

9. Reconstruction mammaire par lambeau myocutané du grand dorsal : vécu et qualité de vie des patientes après reconstruction immédiate ou différée

N. Thebault et C. Bendavid-Athias 381

10. L'analyse histologique systématique de 1 097 implants mammaires Poly Implant Prothèse

E. Russ, B. Loridon et H. Kafé 383

11. Étude descriptive de patientes longues répondeuses au bevacizumab associé à une chimiothérapie en 1^{re} ligne d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif

M. Saghatchian, C. Levy, C. Villanueva, J. Fleury, V. Diéras,
A. Mercier Blas, H. Simon, C. Le Maignan, K. Joly et E.-C. Antoine 385

12. Hyperplasie canalaire atypique diagnostiquée sur macrobiopsie : à propos d'une série rétrospective au Centre Oscar Lambret de Lille

G. Rivaux, L. Ceugnart, Y.M. Robin, J. Bonnetterre et M.-P. Chauvet 388

13. Expérience d'une unité de chirurgie reconstructrice pour les résections pariétales étendues en chirurgie carcinologique mammaire

R. Bosc, V. Bigorie, C. Lepage et Y. Belkacemi 390

14. Évaluation de la mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal, après chimiothérapie et radiothérapie néoadjuvante

O. Mouremble, P.-E. Bouet, G. Lorimier, R. Wernert, P. Raro et N. Paillocher 393

15. Identification des principales causes du diagnostic tardif du cancer du sein chez la femme à Oran (année 2012)

K. Terki, H. Messid, C. Zaoui et S. Benmohamed..... 396

16. Quel est le temps nécessaire à un chirurgien pour modifier ses pratiques en chirurgie du sein ?

M. Valentin, M. Queindec, V. Fourchette, C. Ngo, J.-G. Féron, A.-L. Rivain, V. De Margerie, F. Reyat, F. Laki, B. Couturaud, A. Fitoussi, M.-C. Falcou, P. Slavomir et S. Alran..... 398

17. Évaluation du capitonnage de la loge de prélèvement du lambeau de grand dorsal : à propos d'une série de 54 patientes

R. Gaüzere, M. Fournier, E. Buisnières, A. Rousvoal et C. Tunon de Lara..... 401

18. Élaboration d'outils informatifs innovants destinés aux patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein

L. Wintz, C. Malhouitre, D. Hequet, M. Beligne, J. Blin, J. Courtois, S. Dolbeault et S. Alran 404

19. Place du ganglion sentinelle dans les carcinomes canauxaires *in situ* étendus traités par mastectomie. Résultats de Protocole CINNAMOME

C. Tunon de Lara, G. Macgrogan, S. Giard, M.-P. Chauvet, M.-C. Baranzelli, M. Baron, F. Forestier-Lebreton, J.-M. Ladonne, D. Goergescu, P. Dessogne, J. Piquenot, G. Le Bouedec, F. Penault-Llorca, J.-R. Garbay, M.-C. Mathieu, J. Blanchot, P. Tas, Y. Aubard, J. Mollard, V. Fermeau, P. Martel, I. Garrido, G. Ferron, R. Tabrizi Arash, E. Mery, S. Martin-Françoise, T. Delozier, T. Michy, C. Sagan, E. Fondrinier, E. Bracova, G. Houvenaeghel, M. Butarelli, E. Lambaudie, J. Jacquemier, C. Loustalot, L. Arnould, I. Raout, F. Ettore et C. Blanc-Fournier 406

20. Proposition d'un programme d'activité physique après un cancer du sein localisé : présentation et résultats d'une phase pilote

L. Copel, C. Boiron et S. Dolbeault..... 409

21. L'analyse des cancers de l'intervalle dans le dépistage du cancer du sein en Belgique : élaboration de la méthodologie et résultats en Wallonie

A. Vandenbroucke, M. Goekint, L. Gordower, C. Androgé, A. Haelens,
M. Candeur et E. Van Eycken..... 411

22. Traitement du fibroadénome du sein par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) guidés par échographie : étude de faisabilité

R. Kovatcheva, J. Stoinov, M. Abehsera, B. Seror et J.N. Guglielmina..... 414

23. Poster annulé..... 416

24. Amélioration des pratiques en pathologie mammaire : organisation régionale de relecture par télépathologie dans le cadre du groupe SENOPATH

P. Caverivière, K. Gordien, M.-L. Quintyn-Ranty, E. Mery,
M. Jamme-Lallemand, P. Wuithier, J. Palasse, J. Reyre, V. Laborie,
V. Maisongrosse, B. Despax, V. Rolland, M. Jacob, R. Bosc, G. Escourrou,
E. Bauvin, J.-L. Manenc, H. Roché et M. Lacroix-Triki 417

25. Caractéristiques clinico-pathologiques des cancers mammaires séropositifs au VCA dans une population de l'Ouest algérien

R. Yahia, C. Zaoui, H. Mellouli, T. Sahraoui et F.Z. El Kébir..... 420

26. Âge, facteurs hormonaux endogènes et exogènes et risque du cancer du sein dans l'Ouest algérien

S. Barouagui, C. Zaoui, R. Senhadji et F.Z. El Kébir 422

27. Détection du virus Epstein-Barr dans le cancer du sein : étude d'une population de l'Ouest algérien

R. Yahia, C. Zaoui, H. Mellouli, T. Sahraoui et F.Z. El Kébir..... 423

28. LORHA : analyse intermédiaire des patientes traitées par trastuzumab pour un cancer du sein HER2 positif en 1^{re} ligne sans progression depuis 3 ans

O. Tredan, B. You, P. Beuzeboc, D. Coeffic, A. Lortholary, S. Delée,
T. De La Motte Rouge, L. Arnould, F. André et J.-M. Ferrero 425

29. Utilisation par une structure libérale en pathologie mammaire du *TissueSAFE*[®] : système de mise sous vide des prélèvements frais au bloc opératoire

B. Loridon, E. Russ, H. Kafé, C. Riopel, J. Duclos et R. Villet 427

30. Étude prospective de l'impact de l'utilisation du test de 21 gènes, le Recurrence Score, sur les décisions thérapeutiques prises chez les femmes ayant un cancer du sein à un stade précoce HER2 négatif et avec des récepteurs aux œstrogènes positifs

J. Gligorov, X.-B. Pivot, H.-L. Naman, W. Jacot, D. Spaeth, J.-L. Misset, R. Largillier, J.-L. Sautiere, A. de Roquancourt, C. Pomel, P. Rouanet, R. Rouzier et F.-M. Penault-Llorca..... 430

31. Étude comparative de deux signatures génomiques Mammaprint[®] et OncotypeDX[®] sur une série de 68 patientes présentant un cancer du sein, hormono-dépendant sans expression de HER2

B. Poulet, K.-B. Clough et E. Levy 432

32. Grade histologique des cancers du sein sur pièce opératoire et biopsie – Étude comparative et analyse des marqueurs de prolifération sur biopsie

C. Monnin, F. Vitte, C. Gay, S. Rossier et C. Lassabe..... 433

33. D'un dépistage de masse à un dépistage organisé sur base individuelle dans les Mammobiles[™] de la Province de Liège

B. Zegels, S. Compère, J.-C. Parmentier, P. Maassen, G. Pire, P. Jeholet, R. Deloie et E. Lifrange 436

34. Intérêt d'une structure médico-infirmière pour le suivi des patientes sous chimiothérapie orale (cancer du sein métastatique)

M. Vincent, L. Venat-Bouvet, O. Gasnier, V. Lebrun-Ly, S. Falkowski, S. Lavau-Denes, S. Leobon, C. Dufour, C. Tharet et N. Tubiana-Mathieu 439

35. Administration sous-cutanée du trastuzumab chez des patientes avec cancer du sein HER2 positif de stade I-III : résultats cliniques et développement

X. Pivot, E. Brain, M. Mousseau, H. Bourgeois, D. Coeffic, G. Ismael et C. Jackisch 441

36. Les réticences au dépistage organisé du cancer du sein : enquête auprès de 30 000 femmes ne répondant pas au dépistage organisé

M. Tomietto, P. Soyer, C. Troester, C. Huchon et D. Heitz 444

37. Évaluation anatomoclinique et limites du traitement du cancer du sein à HMRUO

N. Ait Haimi, D. Kara, S. Kouadri Mostefai, C. Zaoui, F.Z. El Kébir et F. Haïba 447

38. Carcinomes mammaires invasifs du sous-type luminal dans une population de l'Ouest algérien

C. Zaoui, K. Brahmi Seddiki, Z. Bekkouché, K. Terki, B. Merad et F.Z. El Kébir 449

39. Cancer du sein de grade SBR III à Oran : quel pronostic ?

C. Zaoui, Z. Bekkouché, K. Brahmi Seddiki, R. Yahia, K. Terki, B. Merad et F.Z. El Kébir 451

40. Étude observationnelle rétrospective de patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et traitées par Navelbine® oral

F. Mefti, M. Saghatchian, J.-L. Mouysset, J.-E. Kurtz et H. Simon..... 453

41. Carcinomes mammaires invasifs avec envahissement ganglionnaire dans une population de l'Ouest algérien : caractéristiques clinico-pathologiques et biologiques

K. Brahmi, C. Zaoui, S. Seddiki, B. Merad Boudia, et Z.F. El Kébir 455

42. Apport d'un scanner dosimétrique pré-thérapeutique pour la délinéation du lit tumoral des cancers du sein traités par chimiothérapie néoadjuvante

A. Petit, P. Lagarde, M. Debled, C. Tunon de Lara, S. Belhomme et C. Breton-Callu..... 457

43. Mode d'entrée dans la maladie cancer du sein au sein de l'Institut du Sein du CHU de Limoges entre 2002 et 2011

D. Kanoun, T. Gauthier, Y. Aubard et P.-M. Preux 460

44. Mastectomie pour marges d'exérèse insuffisantes après réduction mammaire oncoplastique : comment l'éviter, comment la gérer ?

A. Baratte, F. Bodin, T. Awada, C. Bruant et C. Mathelin 462

45. Détection du ganglion sentinelle chez des femmes ayant eu une chirurgie mammaire de symétrisation

C. Bouteille, C. Soler, E. Gremillet, B. Geissler et A. Champailier..... 464

46. Résultats d'examen extemporané du ganglion sentinelle par analyse biomoléculaire OSNA® chez des femmes atteintes de cancer du sein

C. Bouteille, M. Peoch, P. Seffert, S. Berremila, A. Khaddage, C. Douchet et P. Cosmo..... 466

47. Quelle est la place du médecin généraliste dans la surveillance du cancer du sein ? État des lieux et perspectives d'avenir

S. Lantheaume, C. Del'Omo, H. Barletta, F. Sensenbrunner et R. Laurent 468

48. Boost par curiethérapie ambulatoire à haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats chez 566 patientes

S. Rivera, L. Quero, N. Taright, M. Espié, S. Wong, C. Maylin et C. Hennequin..... 471

49. Faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle en cas de rechute locale

C. Tunon de Lara, M. Debled, M. Fournier, G. Macgrogan et A.-L. Cazeau 473

50. Développement d'un prédicteur clinicopathologique du risque de métastases osseuses dans le cancer du sein

R. Lousquy, Y. Delpech, R. Rouzier, E. Barranger et C. Coutant..... 475

51. Étude rétrospective de la reproductibilité du repérage préopératoire du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, à propos d'une série de 6 cas

V. Ronzino-Dubost, M. Gueye, E. Rust, D. Grucker, M. Gharbi et C. Mathelin..... 477

52. Impact de l'intégration d'uPA/PAI-1 et de l'invasion vasculo-lymphatique dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein localisés

W. Jacot, P.-J. Lamy, H. Saadoun, S. Thezenas, S. Pouderoux, F. Bibeau, F. Montels, P.-E. Colombo, M. Gutowski et G. Romieu..... 479

53. Quel impact de l'ACOSOG sur une cohorte multicentrique française de patientes avec ganglion sentinelle positif ?

Y. Delpéché, R. Lousquy, A. Bricou, D. Hudry, C. Jankowsky, C. Willecocq,
A. Thoury, C. Loustalot, C. Coutant et E. Barranger 482

54. Diagnostic de néoplasie lobulaire *in situ* sur biopsies percutanées : considérations chirurgicales

E. Champeaux-Orange, N. Ehrhart, C. Bonneau et P. Michenet 484

55. Remplacement des prothèses mammaires par greffe de graisse autologue dans les reconstructions mammaires avec prothèse (seule ou associée à un lambeau)

A.-L. Bouffaut, B. Le Fourn, Y. Loirat, B. Bouchot et F. Lejeune 486

56. Poster annulé 488

57. Repérage des limites de résection par un colorant en oncoplastie conservatrice mammaire

S. Ka, A. Dem et M. Diop 489

58. Âge au diagnostic du cancer du sein de populations d'ascendance africaine et européenne : conséquences envisageables sur le dépistage organisé

P. Kadhel, et L. Multigner 491

59. Modalités de diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée : une absence d'acquis, une réflexion nécessaire...

N. Malingret, L.-M. Ecomard, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara,
M. Asad-Syed, M. Boisserie-Lacroix, G. Hurtevent et M. Debled 494

60. HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein – Bilan à un an sur 14 000 entrées

J.-P. Bellocq, L. Arnould, M.-P. Chenard, J. Chetrit, T. Petit, C. Egele
et D. Fétique 497

61. Score prédictif de l'envahissement de la chaîne mammaire interne et/ou sus-claviculaire dans les cancers du sein des quadrants internes N0 : aide à la décision pour la radiothérapie

C. Domblides, J. Mendiboure, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara, P. Lagarde,
C. Breton-Callu, V. Brouste et M. Debled 500

62. Utilisation d'une matrice intégrale sous-cutanée en reconstruction mammaire

K.-B. Clough, M. Roche, T. Ihrai, C. Nos et I. Sarfati..... 503

63. Oncoplastie de niveau 2 : technique en « V » pour les cancers du quadrant inféro-interne du sein

S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough 505

64. Techniques oncoplastiques de niveau 2 pour traitement conservateur du cancer du sein : analyse d'une série de 175 cas

S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough 507

65. Interruption de l'aménorrhée chimio-induite sous inhibiteur de l'aromatase. Étiologies et conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein

H. Klein, L. Leufflen, et A. Lesur..... 509

66. De la pratique des coupes larges en anatomie pathologique après mammectomie partielle pour adénocarcinome invasif, à la réduction du taux de récurrence locale

J. Thomassin Piana, E. Charafe Jauffret, A. Autret, A. Tallet, J.-M. Extra, E. Lambaudie, G. Houvenaeghel et J. Jacquemier..... 511

Liste des orateurs et des modérateurs des sessions plénières, des membres du Conseil d'Administration et des organisateurs 517

Cursus des orateurs des sessions plénières et des membres du Conseil d'administration 518

Liste des abréviations 535

Bureau de la SFSPM

Président : *Richard Villet*

Vice-Présidents : *Jean-Pierre Bellocq, Jean Cuisenier*

Secrétaire Général : *Bruno Cutuli*

Secrétaire Général adjoint : *Anne Lesur*

Trésorier : *Henri Roché*

Trésorier adjoint : *Hubert Crouet*

Chargée de Mission auprès de la Présidence : *Béatrice Gairard*

Association créée le 21 juillet 1977

Membres du Conseil d'Administration de la SFSPM

Béatrice Barreau

Pascal Bonnier

Jean-Philippe Brettes

Luc Ceugnart

Krishna Bentley Clough

Alain Fourquet

Sylvia Giard

Anne Gompel

Pierre Haehnel

Pierre Kerbrat

François Laffargue

Elisabeth Luporsi

Moïse Namer

Lucien Piana

Pascale Romestaing

Philippe Rouanet

Jacques Rouëssé

Rémy Salmon

Brigitte Séradour

Daniel Serin

Avant-propos

Ce livre est le livre des actes des Journées de Sénologie, obéissant à ce titre à la charte d'une collection d'ouvrages qui, au cours du temps, ont été les témoins des rencontres annuelles organisées par la SFSPM depuis 1978 et que l'on peut retrouver sur le site de la Société (www.senologie.com).

Chacun d'entre eux illustre par son contenu les données actualisées de la science au temps *T* et les interrogations inhérentes à l'art médical. Ceci est tout particulièrement vrai pour cet ouvrage, comme l'explicite au mieux son Président dans son Introduction.

Lors de ces Journées, seront présentées les recommandations communes de l'INCa et de la SFSPM faisant l'objet d'un recueil séparé et explicitées sur le site : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>.

Dans le livre, vous trouverez à la fois les textes des sessions plénières sur des thèmes majeurs et actuels, quelques références bibliographiques princeps avec leurs abstracts « *pour en savoir plus* », la Leçon Charles-Marie Gros, en souvenir du fondateur éclairé de la sénologie, et des résumés et informations sur les thèmes faisant l'objet d'ateliers, thèmes variés et nombreux.

Vous trouverez également les résumés du Forum de dépistage consacré cette année *aux cancers de l'intervalle* et les posters retenus qui feront l'objet d'affichage ou de communications libres.

Enfin, comme chaque année, vous pourrez retrouver quelques renseignements sur le cursus des orateurs et modérateurs des sessions plénières et membres du CA de la SFSPM.

Que tous ceux qui ont contribué à cet ouvrage soient remerciés et en premier lieu l'équipe de Springer pour son professionnalisme et sa capacité d'adaptation, mais aussi les assistantes des congrès de la SFSPM, Michèle Peter et Laurence Metzenthin.

Anne Lesur
*Conseiller scientifique,
Coordination sein Centre Alexis Vautrin, Nancy*

Introduction

Acquis et limites en médecine : le cas du cancer du sein

La pratique médicale intuitive et analogique a laissé la place à la médecine fondée sur les preuves (EBM). Les actes médicaux, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques, s'efforcent de reposer sur des données statistiques. L'essai prospectif randomisé (RCT) est le seul « salut » dans la médecine moderne et la significativité de son « p » donne au « vainqueur » la possibilité de s'implanter et de devenir la solution de référence, jusqu'à être détrôné par un essai ultérieur. Exceptionnellement, certaines attitudes se sont imposées hors essai, ou tout du moins, sans l'attente des résultats de ceux-ci. Dans ce cas, l'esprit cartésien et finaliste des cancérologues notamment, les a appuyées sur des concepts biologiques et fondamentaux les rassurant quant à leurs véracités, même si ultérieurement de nouvelles découvertes devaient démontrer leur caractère erroné. Quoiqu'il en soit, toute attitude médicale repose ainsi sur des acquis qui s'imposent parfois même comme des dogmes. Lors des 27^{es} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire à la Baule, en 2005, les organisateurs avaient émis des doutes, quant à ces dogmes¹. Face à ces doutes légitimes, il a paru intéressant au comité d'organisation des 34^{es} Journées de réfléchir et de faire le point, au-delà de toute attitude dogmatique sur les « *Acquis* » de nos connaissances en pathologie mammaire et d'en analyser les « *Limites* » en particulier en cancérologie.

Avant d'évoquer les différents thèmes abordés dans cet ouvrage, il convient de réfléchir sur ce qu'on entend par « *limites* ». Parler de « *limites* » en médecine et plus particulièrement en cancérologie peut vite prendre un caractère philosophique voire mythique, puisque le cancérologue se confronte en permanence à la vie, qu'il appelle survie globale, ayant par nature même une limite : la mort. Oubliant les courbes de survie corrigée, il traite sans limite quel que soit l'âge, et son désir est, comme tout médecin, de prolonger la vie de ses patients. Il aspire inconsciemment à l'immortalité. Cela est bon car ainsi il admet qu'il peut se jouer des prédestinations génétiques ou non et que le progrès médical n'est pas

1 Crouet (2005) Dogmes et doutes. Revue critique des standards en sénologie. 27^{es} Journées nationales de la SFSPM, Deauville-Caen, 16-18 nov. 2005. Courbevoie, Da te Be.

« borné ». Éviter de proposer des bornes aux limites ne peut qu'encourager la recherche, même si les résultats de celle-ci resteront asymptotiques face à l'infini de la connaissance.

À partir des résultats, des essais thérapeutiques vont se bâtir, issus de méta-analyses et de conférences de consensus, des référentiels pour guider et encadrer nos pratiques. Ces derniers peuvent se voir bousculés, montrant leurs limites, les populations traitées étant souvent différentes de celles auxquelles ils se réfèrent. La logique voudrait alors de refaire un essai pour les populations concernées mais c'est ici qu'apparaissent deux limites essentielles des essais thérapeutiques dans le cancer du sein : d'une part, les traitements sont de plus en plus personnalisés et ciblés sur des données de biologie moléculaire inflationnistes, donc dirigés vers des populations aux effectifs de plus en plus réduits et, d'autre part, la survie à 5 voire 10 ans de certaines d'entre elles est déjà longue. Ainsi, l'essai devient-il déraisonnable du fait des longues durées des périodes d'inclusion et d'observation, compte tenu de la rareté de la pathologie et des événements attendus.

Le dépistage du cancer du sein est un bel exemple du titre retenu pour ces 34^{es} journées. Malgré les détractations occasionnelles dont quelques-unes ont été largement débattues à Marseille, il est admis que le dépistage organisé est un progrès ; cependant, les « *cancers de l'intervalle* » (voir le Forum page 307) qui sont rares, puisque leur taux est de 0,4 0/00 à 0,5 0/00 la première année et 1, 0/00 à 1,3 0/00 la deuxième année, illustrent ses différentes limites. Il pourrait s'agir d'une limite méthodologique : mauvais ciblage de population (50 à 74 ans), mauvaise périodicité (2 ans), mauvaise incidence (face + profil axillaire), pas d'examen clinique, mais le choix de cette méthodologie a été longuement débattu avant d'être retenu pour ses bénéfices, même s'il est différent dans d'autres pays. En cas de découverte d'un cancer entre deux mammographies, 15 à 20 % d'entre eux sont liés à des erreurs d'interprétation : limite humaine, 25 à 25 % ne sont pas détectés en raison d'un mauvais positionnement ou d'une mauvaise qualité des mammographies : limite technique, enfin 50 à 60 % sont étiquetés véritables cancer d'intervalle montrant les limites réelles du dépistage.

La mammographie reste le meilleur et l'incontournable examen des seins. La place de l'IRM a été définie. Mais en raison de leurs limites techniques, notamment dans l'acquisition des images, apparaissent de nouvelles techniques, que le législateur essaye de contrôler au mieux, comme la tomosynthèse permettant une meilleure caractérisation des masses et l'angiomammographie, voire le

scanner dédié au sein ou la mammoscintigraphie (voir page 52). La multiplicité de tous ces examens nécessitera d'élaborer une stratégie de prescription, l'expérience prouvant qu'un nouvel examen ne supprime pas toujours le précédent plus ancien. La surenchère d'examens pourrait en elle-même aboutir à une limite de prescription.

La numérisation de l'information vise à réduire les limites liées à la subjectivité de l'analogie, que ce soit pour l'examen clinique ou pour l'interprétation des examens d'imagerie. Ainsi, les méthodes d'élastographie estiment la dureté (ou élasticité) des tissus ou bien leurs déplacements relatifs pour en fournir une image d'élasticité ou de déformation, information historiquement évaluée par la palpation (voir page 45) et la classification Bi-Rads vise à rendre reproductible l'interprétation des images et à proposer une attitude thérapeutique homogène d'une équipe à l'autre (voir page 38).

L'analyse des récepteurs hormonaux, la recherche de HER2 et la classification moléculaire des cancers du sein ont été des acquis majeurs. Le seuil de positivité des récepteurs hormonaux reste toutefois discuté car s'il est admis qu'ils doivent être totalement négatifs pour définir le caractère basal d'une tumeur, leur faible positivité ne garantit pas l'hormonosensibilité. La surexpression d'HER2 invite à un traitement ciblé dont l'efficacité est indiscutable mais certaines populations ne justifient sans doute pas de la prescription de trastuzumab et d'autres sont ou deviennent résistantes. La classification moléculaire a permis de sous-classer les cancers du sein mais des cancers d'une même sous-classe peuvent avoir des pronostics fort différents, montrant les limites de cette classification et invitant à rechercher d'autres moyens. Des tests génomiques globaux sont en cours d'évaluation de même que le Ki-67 et de nouvelles méthodes d'évaluation de l'agressivité tumorale apparaissent (voir page 72). Toutes les tentatives pour mieux caractériser les tumeurs sont légitimes car elles permettent d'en préciser le pronostic mais surtout de découvrir des cibles spécifiques permettant un traitement ciblé. Il est légitime toutefois de se demander si la découverte de nombreuses cibles rares ne pourrait pas conduire à faire de certains cancers du sein des maladies orphelines posant le problème des essais thérapeutiques déjà soulevé et le développement de molécules onéreuses pour un usage réduit.

Une des limites majeures en cancérologie est l'absence d'examens d'imagerie permettant de connaître l'envahissement ganglionnaire (voir page 132). Depuis longtemps, on sait que celui-ci se fait de proche en proche et il est surprenant

que la technique du ganglion sentinelle (GS) ait été si tardivement mise au point. Même si elle est pratiquée en routine, elle soulève quelques interrogations : 1) lieu d'injection de l'isotope et du colorant qui pose la question de savoir s'il s'agit du GS de la tumeur ou du sein ; 2) échec de détection et faux négatifs invitant à maintenir la double détection combinée, même si des accidents allergiques graves ont été rapportés avec le bleu patenté ; 3) élargissement des indications en cas de tumeur multiple et après chirurgie ; 4) stratégie du GS en cas de chimiothérapie néoadjuvante (voir page 143) ; 5) examen peropératoire du GS faisant l'objet de nombreuses discussions et la technique de biologie moléculaire One Step Nucleid Acid (OSNA®) demandant une validation définitive en dépit du coût et du temps de réalisation (voir page 79) ; 6) attitude en cas de fixation mammaire interne ; 7) enfin intérêt du curage axillaire complémentaire en cas de micro- mais surtout de macrométastases.

Les nouvelles machines de radiothérapie ont permis une amélioration de la distribution spatiale des rayons mais les séquelles radiques restent une des limites majeures de celle-ci (voir page 88). L'avenir de la radiothérapie passera par l'optimisation de l'index thérapeutique, c'est-à-dire par une augmentation de l'efficacité antitumorale, en définissant des profils de radiosensibilité et en choisissant ainsi plus précisément les modalités de radiothérapie et la diminution des effets secondaires radio-induits, en mettant au point des outils biologiques individualisant les patientes à haut risque de toxicité tardive.

Nous ne pouvons pas passer sous silence, même si ce thème n'est pas développé dans cet ouvrage, que le patient est parfois la propre limite de la prise en charge : conservation de la fertilité (7% des patientes ont moins de 40 ans), âge élevé (20,5 % > 74 ans), difficultés psychologiques et sociales. Ces points expliquent le développement des plans personnalisés de soins...

En 1980, on dénombrait 25 000 nouveaux cas de cancer du sein en France. Trente ans plus tard, ce chiffre a doublé puisque 52 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés en 2011. Cette augmentation « vraie », incontestable, même si on tient compte du vieillissement de la population et du dépistage, qu'il soit individuel ou organisé, a invité le comité d'organisation à faire l'état des lieux sur ce qui a été fait et ce qui reste à faire dans la prise en charge des cancers du sein : une véritable analyse des Acquis et des Limites !

Richard Villet
Président de la SFSPM,
Pour le comité d'organisation

Leçon Charles-Marie Gros

Trente-cinq ans de sénologie : acquis et perspectives (1977-2012)

Thirty-five years of breast disease: 1977-2012

J. Rouëssé

Il y a trente cinq ans, la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire naissait sous l'impulsion de Charles-Marie Gros et de pionniers qui avaient saisi l'importance des nouvelles données en pathologie mammaire particulièrement en biologie et en imagerie. Pendant ce tiers de siècle, cette société a pu constater toujours, valider souvent, accompagner et initier parfois d'importantes évolutions dans un nombre considérable de domaines.

Évolutions qui concernent en premier lieu l'épidémiologie : le nombre de cancers du sein diagnostiqués a explosé : de 25 000 nouveaux cas en France dans les années 1980, on est passé à 53 000 en 2011, augmentation en chiffre absolu, évidemment, mais aussi en incidence pour 100 000 habitants. Élément important, cette augmentation touche essentiellement les femmes âgées de plus de 50 ans, ce qui souligne le rôle très vraisemblable de l'environnement. Quant à l'inné, si l'on connaissait les familles à risque de cancers du sein depuis longtemps, leur signature génomique a été mise en évidence dans les années 1990, amenant ainsi à créer l'oncogénétique clinique, confrontée à de nouveaux problèmes éthiques et techniques.

Dans quelle mesure cette augmentation d'incidence est-elle liée aux progrès du dépistage, qui s'est développé pendant ces 35 ans ? Question très débattue, les estimations raisonnables situent cet éventuel sur diagnostic autour de 10 %. Le développement du dépistage est bien sûr la conséquence des progrès considérables de la qualité des mammographies analogiques ou numériques qui décèlent

des images de l'ordre du millimètre. Il a fallu pratiquement 30 ans pour que le dépistage se mette en place sur l'ensemble du territoire. Il fonctionne bien et la qualité des mammographies françaises s'est, de son fait, globalement grandement améliorée. L'évolution de l'imagerie a été marquée, aussi, par une mise aux oubliettes de la thermographie (qu'elle soit en plaque ou non) et l'apparition de l'échographie et de la résonance magnétique nucléaire qui font partie de la panoplie diagnostique et sont souvent indispensables.

D'un autre côté, les avancées en biologie ont été considérables, se traduisant par la mise en évidence de critères non seulement pronostiques, mais aussi prédictifs de la réponse à la thérapeutique systémique. Ces progrès joints à ceux de l'imagerie ont secoué la vénérable et incontournable anatomie-pathologie qui restent la pierre angulaire de la carcinologie. Elle a dû affiner ses classifications pronostiques en particulier celles des carcinomes *in situ* et des « minimal breast cancer », de plus en plus fréquents. Grâce à la possibilité de guider très précisément les prélèvements, elle intervient maintenant de plus en plus souvent en préopératoire. Avec l'immunohistochimie, elle a arraché aux biologistes l'évaluation des récepteurs hormonaux et elle établit le statut d'HER2neu, dictant ainsi aux thérapeutes leurs indications.

Ceux-ci ont été amenés eux aussi à modifier leur pratique. Ils ont dû perdre la mauvaise habitude de se passer de l'avis de leurs collègues radiologues, et s'incliner devant le savoir de ceux qui non seulement font les images mais aussi les interprètent. D'autre part, les malades aidées en cela par les statistiques ont demandé aux chirurgiens de se calmer et aux oncologues médicaux de se secouer ! Faire « moins » est devenu l'objectif des chirurgiens : tumorectomie *versus* mastectomie, ganglion sentinelle contre curage axillaire. De plus, ils doivent réparer leurs dégâts et la reconstruction mammaire considérée au départ comme un luxe peut-être dangereux est devenue un acte routinier faisant intervenir l'oncoplasticien dans l'équipe thérapeutique. Pour faire face au minimalisme mammaire, ils doivent faire appel aux radiothérapeutes, qui dotés d'appareils de plus en plus sophistiqués ont vu s'élargir leurs indications. Quant aux oncologues médicaux, ils ont pris le mors aux dents : adieu l'hormonothérapie ablative des années 1950 et vive les anti-œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase. Leur stock de cytotoxiques s'est considérablement renforcé avec ces produits majeurs que sont, en particulier, les anthracyclines et les taxanes. Modèle des cancers non hématologiques, c'est pour celui du sein qu'une thérapie ciblée – le trastuzumab – a fait pour la première fois de façon spectaculaire la preuve de son efficacité dans des cas sélectionnés par la

biologie moléculaire, ouvrant ainsi la voie à des développements considérables dans de nombreux champs de la pathologie cancéreuse. Forts de ces précieux outils, les traitements systémiques ont d'abord modestement trouvé une place comme traitements adjuvants des traitements locorégionaux, puis, dans certains cas la première place, du moins chronologiquement, dans la séquence thérapeutique. Indiscutablement, ils ont amélioré les taux de survie justifiant ainsi l'hypothèse que, même apparemment localisé, un cancer du sein est dans bien des cas le témoin d'une maladie généralisée. Ils se sont efforcés de ralentir l'évolution des formes dites avancées, qui autrefois emportaient les patientes en quelques mois.

Parallèlement, les pouvoirs publics ont réalisé l'importance du cancer dans la Société et se sont lancés dans l'élaboration de « Plans cancer ». L'offre de soin s'est élargie et sa qualité s'est améliorée sur l'ensemble du territoire. Tous les praticiens en charge du traitement du cancer ont été invités à faire preuve de critères de qualité et tout particulièrement à imiter ce qui se faisait depuis leur création dans les centres de lutte contre le cancer (CRLCC), s'ils ne le faisaient pas déjà, à savoir la pluridisciplinarité. Tout ce beau monde a pris de plus en plus pris conscience – et c'est une évolution très favorable depuis une vingtaine d'années – que ce qui était proposé aux patientes, dont le niveau d'information avait considérablement changé, tenait plus du parcours du combattant que de la promenade dite de santé et qu'il fallait prendre en compte le confort, qu'il soit physique ou moral. Ce qui souligne l'importance de cette constante existant depuis que la médecine existe à savoir l'importance capitale du dialogue singulier entre la patiente et l'homme (ou la femme) de l'art.

La liste d'améliorations remarquables reportée dans ces quelques lignes, bien que forcément incomplète, est la preuve que nous avons eu la chance de vivre une « époque » mais est-ce la première fois dans l'histoire de la Médecine ? Pensons qu'entre 1840 et 1875, on a vu apparaître l'anesthésie, l'asepsie, l'antisepsie et que le taux de survie à 5 ans des cancers du sein est passé de moins de 10 % à près de 50 %. En revanche, beaucoup d'interrogations persistent depuis des siècles, tout spécialement sur l'étiologie et le pronostic. Globalement, cependant la médecine peut être fière de ces 35 ans qui viennent de s'écouler puisque, si l'incidence des cancers du sein a beaucoup augmenté, la proportion de carcinomes mammaires entraînant la mort de la patiente a spectaculairement diminué.

Sessions plénières



ACQUIS ET LIMITES DE L'IMAGERIE LOCORÉGIONALE

- Prélever ou surveiller :
acquis et limites de la classification Bi-Rads
**L. Ceugnart, N. Rocourt, H. Jarraya,
T. Boulanger, G. Pouliquen, D. Bercez,
F. Bachele, C. Chaveron et S. Taieb..... 38**
- L'élastographie peut-elle modifier nos stratégies ?
C. Balu-Maestro 45
- Nouvelles techniques d'imagerie :
à qui s'adressent-elles ?
C. Dromain, C. Balleyguier et S. Canale 52
- Sénologie interventionnelle :
du diagnostic à la thérapeutique –
Acquis et limites
**J.-Y. Séror, B. Scheuer-Niro, F. Scetbon,
C. Ghenassia-Vidal, A. Duval
et G. Elfersi-Zemmour..... 59**

ACQUIS ET LIMITES EN ANATOMOPATHOLOGIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- Acquis et limites dans les lésions frontières
A. Vincent-Salomon..... 66
- Définition biologique de l'agressivité tumorale :
les signatures biologiques peuvent-elles
être utilisées en pratique clinique ?
M. Arnedos, S. Delalogue et F. André..... 72
- Analyse du ganglion sentinelle : vers de nouvelles
techniques ?
F. Penault-Llorca 79

ACQUIS ET LIMITES EN RADIOTHÉRAPIE ET EN ONCOLOGIE MÉDICALE, EN SITUATION NON MÉTASTATIQUE

- Vers une radiothérapie personnalisée ?
C. Bourgier et D. Azria 88

- Critères de choix d'une chimiothérapie néoadjuvante
J. Gligorov, A. Fajac, M. Antoine, K. Kerrou, I. Thomassin, R. Rouzier, J.-P. Lotz, J.-F. Bernaudin et S. Uzan 92
- Acquis et limites de l'hormonothérapie adjuvante
M. Debled et L. Mauriac 113
- Acquis et limites dans les thérapies ciblées anti-HER 2
T. Petit 119

ACQUIS ET LIMITES EN CHIRURGIE

- Acquis et limites dans l'exploration de l'aisselle
J.-M. Classe, S. Giard, G. Houvenaeghel, K. Clough, C. Nos et E. Barranger 132
- Acquis et limites des reconstructions mammaires immédiates
J.-P. Fyad..... 138
- Quelle chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante ?
R. Rouzier, C. Bezu, F. Reyat, C. Coutant, D. Atallah et E. Chereau 143

AUTOUR DU CANCER DU SEIN

- Hormones exogènes et risque de cancer du sein : où en est-on ?
A. Gompel..... 152
- Fertilité et cancer du sein : nouvelles options
V. Gayet, B. Boquet, C. Chapron et D. de Ziegler..... 160
- Os et cancer du sein : une relation complexe
F. Trémollières..... 164

Acquis et limites de l'imagerie locorégionale

Prélever ou surveiller : acquis et limites de la classification Bi-Rads

Sampling or follow up. Bi-Rads utility and limits

L. Ceugnart, N. Rocourt, H. Jarraya, T. Boulanger, G. Pouliquen,
D. Bercez, F. Bachele, C. Chaveron et S. Taieb

Mots clés : sein, interventionnel, imagerie, surveillance

Keywords: breast diseases, interventional radiology, follow-up

Problématiques et finalités du classement Bi-Rads 3

La généralisation du Dépistage Organisé du Cancer du Sein (DOCS) engendre la découverte de nombreuses images infracliniques, la majorité d'entre elles étant bénignes. Pour améliorer la standardisation de la description des images et plus encore de la conduite à tenir, l'American College of Radiology (ACR) a défini un système de cotation des images mammaires en fonction de leur valeur prédictive positive (VPP) de cancer dénommé *Breast Imaging Reporting and Data System* (Bi-Rads). Six catégories (de 1 à 6) ont été définies, initialement pour la mammographie mais aujourd'hui étendues à l'échographie et l'IRM [1].

La caractérisation des images est, dans certains cas, possible sur les seuls critères radiologiques (images classées Bi-Rads 2, VPP de cancer nulle) mais nécessite dans d'autres cas le recours à une preuve histologique (Bi-Rads 4 et 5, VPP de cancer entre 3 et 95 %). Classe intermédiaire, le Bi-Rads 3 correspond aux images pour lesquelles une surveillance rapprochée (à 3, 4 ou 6 mois) pendant 2 ans est recommandée. Cette catégorie est celle la plus souvent sujet à polémique.

En effet, les techniques de diagnostic per-cutané permettent la caractérisation des images suspectes avec une fiabilité équivalente à celle de la biopsie chirurgicale pour un coût sociétal très inférieur et au prix d'une morbidité inférieure. Il pourrait paraître licite de proposer des prélèvements également pour les Bi-Rads 3, au vu du coût de la surveillance et du risque de retard de diagnostic par erreur de classification. Mais il est important de rappeler que la réalisation de prélèvement systématique engendre la mise en évidence de lésions histologiques au pronostic incertain (lésions avec atypies cellulaires, carcinome canalaire *in situ* de bas grade) exposant la communauté médicale impliquée dans le dépistage à la polémique très en vogue du sur-diagnostic [2]. En effet, la découverte de ces entités induit la réalisation de chirurgie diagnostique « de sécurité » voire de traitements complémentaires et la prescription de surveillance mammographique annuelle, coûteuse sur le long terme, non évaluée et présentant des incertitudes importantes en termes d'irradiation, notamment chez les femmes les plus jeunes [3]. Enfin, le Bi-Rads 3 a pour objectif principal de détecter précocement un cancer se présentant sous la forme d'une image « pseudo-bénigne » (n'entraînant pas de stroma réaction périphérique et donc souvent d'évolution rapide) et pour lequel un classement en Bi-Rads 2 serait délétère pour la patiente.

Le classement en Bi-Rads 3 apparaît donc une arme importante dans l'arsenal des différentes prises en charge pouvant être proposées à une patiente, à la condition d'être fiable et reproductible dans toutes les situations (dépistage-diagnostic) et pour toutes les modalités d'imagerie.

Fiabilité de la classification Bi-Rads 3 selon les modalités d'imagerie

Validée initialement en mammographie par l'étude de Vargas en 2002 [4] sur plus de 18 000 femmes suivies et 544 images Bi-Rads 3, dans laquelle seuls deux cancers avaient été découverts (0,4 %), elle a été confirmée dans sa fiabilité par des travaux récents, que ce soit en mammographie [5], en échographie [6], ou en IRM [7, 8]. Pour chacune de ces techniques, le strict respect des critères Bi-Rads 3 assurait une VPP de malignité inférieure à 2 %. Par ailleurs, plusieurs équipes [9, 10] ont validé la fiabilité de la mise en surveillance dans une pratique quotidienne de caractérisation en imagerie mammaire qui utilise le couple mammo-échographique : Kim *et al.* [9] sur plus de 4 000 patientes retrouvaient 0,7 % de cancers après classement en Bi-Rads 3 pour des lésions infracliniques

et sur les 1 114 patientes classées en Bi-Rads 3 parmi les 50 000 incluses dans l'étude DMIST, seuls 9 cancers (0,81 %) ont été mis en évidence au cours de l'année de suivi [10].

Critères qualité : quel bilan radiologique pour quelles images ?

Pour obtenir de tels résultats, il est indispensable d'être en possession d'un bilan d'imagerie complet et de qualité en termes de matériel (effectif en France grâce au contrôle qualité obligatoire du dépistage organisé) mais aussi de protocole.

Le risque de classement inadéquat survient lors de la réalisation d'un bilan d'imagerie incomplet ou inadapté.

Il est aisé pour le clinicien de vérifier quelques éléments pour s'assurer de la qualité du bilan d'imagerie. Ainsi devant toute opacité mammographique (masse, asymétrie de densité ou distorsion architecturale), on devrait trouver en sus des clichés standards, un profil strict et des clichés localisés, ces derniers permettant une étude précise des contours ; la mauvaise analyse de ce paramètre est reconnue comme la première cause de faux négatif [11]. Pour caractériser une opacité, une échographie sera quasi systématique et permettra de faire la différence entre une lésion liquidienne ou solide, la fiabilité et la reproductibilité de la sémiologie échographique ayant été rappelées précédemment.

Pour un bilan de microcalcifications, le dossier d'imagerie devra comporter outre les clichés classiques un cliché de profil strict (qui permet la localisation précise dans l'espace mais aussi la recherche du caractère cupuliforme des calcifications signant le caractère bénin de celles-ci) et surtout des agrandissements géométriques de face et de profil pour l'analyse précise du foyer.

Ainsi, aucun dossier ne devrait être classé Bi-Rads 3 sans clichés ou échographie complémentaires, au vu du risque d'erreur de classification mais aussi de l'impossibilité d'effectuer le contrôle de façon fiable.

Le contexte clinique influe-t-il sur la classification ?

La classification est fondée sur des critères d'imagerie et non sur des situations cliniques ou sur l'âge de la patiente et il est indispensable de conserver cette indépendance. Il sera cependant parfois nécessaire sans changer la classification

d'adapter la prise en charge au contexte : il est donc possible de proposer une biopsie à une patiente présentant une image Bi-Rads 3 dans certaines situations.

Lésions palpables

Le taux de cancers (inférieur à 1 %) est strictement identique à celui retrouvé pour les images infracliniques [12, 13].

Contexte familial de cancer ou mutation génétique prouvée

L'adage « que toute image découverte dans ce contexte doit faire l'objet d'une biopsie » reste vrai notamment si celle-ci est visible en échographie et donc facilement accessible (par micro- ou macrobiopsie). Cependant et principalement en IRM, devant la découverte d'image de petite taille (focus de moins de 5 mm), de lésions multiples ou de topographie difficilement accessible, un classement Bi-Rads 3 peut se justifier. Cette démarche a été validée par l'étude de Eby *et al.* [7] qui a décrit la sémiologie des images Bi-Rads 3 en IRM (masse à contours lisses de rehaussement homogène prenant le contraste de manière progressive, rehaussements non masse linéaire, focaux multiples) à partir d'une population de 260 lésions chez des patientes dont 46 % étaient en cours de bilan d'un cancer et 23 % dans le cadre d'une mutation génétique et dans laquelle seuls deux cancers ont été retrouvés (0,85 %). La surveillance s'effectuera alors en IRM.

Bilan préopératoire d'un cancer nouvellement découvert

Kim *et al.* [14] ont montré qu'une image présentant tous les critères Bi-Rads 3 avaient une VPP de malignité augmentée en cas de localisation homolatérale dans le même quadrant ou à distance (25 % et 10 % respectivement). Une biopsie doit donc être proposée dans cette situation.

Limites de la classification

Reproductibilité de la classification Bi-Rads

La reproductibilité de ce système de cotation est moyenne (kappa test autour de 50 %) [15] mais elle est fiable pour certains critères discriminants (analyse

de la forme et orientation de la masse, distribution des microcalcifications) dans lesquels le coefficient de concordance est supérieur à 70 % [16]. La classification est certes moins reproductible pour les catégories intermédiaires 3 et 4 (0,5 et 0,3) respectivement que pour les catégories 2 et 5 où le kappa est supérieur à 0,9. Enfin, cette reproductibilité dépend également de l'opérateur passant de 0,3 pour des radiologues juniors à 0,7 pour les plus expérimentés [17]. Une formation et un entraînement améliorent nettement la performance des jeunes radiologues [18]. Il est cependant intéressant de noter qu'en dépit d'une amélioration constante du suivi des recommandations par les radiologues, les plus âgés d'entre eux (et donc *a priori* les plus expérimentés) avaient moins tendance à classer en Bi-Rads 3 que les plus jeunes témoignant de la nécessité de poursuivre la FMC [18]. Quoi qu'il en soit, en dépit de ces valeurs prouvant le caractère subjectif de certains items, l'utilisation de cette cotation a nettement amélioré la transmission des informations entre les différents acteurs de la prise en charge.

Non-compliance à la surveillance

Ce risque est relevé dans plusieurs travaux notamment dans le suivi des ACR 3 du DMIST [18]. Celui-ci doit être évalué par le radiologue en collaboration éventuellement avec les référents de la patiente. Le suivi des recommandations est amélioré si la patiente a bénéficié de clichés complémentaires et d'une explication par le radiologue.

Retard au diagnostic et cancers manqués

Le risque apparaît plus important pour des patientes ménopausées, ou à haut risque familial de cancer et plus souvent en cas de masse que de calcifications [11]. Cependant, dans l'étude issue du DMIST, la majorité des cancers découverts dans l'année était de petite taille (< 2 cm) et sans envahissement ganglionnaire [5].

Conclusion

Le classement en ACR 3 d'une anomalie mammographique, échographique ou en IRM repose sur des éléments sémiologiques validés par des travaux scientifiques de qualité. La classification Bi-Rads est fiable et reproductible. La surveillance de ces images peut donc être proposée à nos patientes sans leur faire courir des risques

de sous-diagnostic. Ce classement doit se faire à l'issue d'un bilan d'imagerie de haute qualité notamment en termes de clichés complémentaires indispensables et dont la présence peut être facilement contrôlée par les cliniciens référents de la patiente. Délivrer des explications simples, claires et surtout concordantes entre les différents intervenants sur la finalité, les avantages et limites de la surveillance permettent dans la très grande majorité des cas de rassurer les femmes.

Références

1. American College of Radiology (ACR) ACR BI RADS (2003) Breast imaging and Data System. Breast imaging atlas. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology
2. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC (2011) Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 260: 621-7
3. Colin C, Forray N (2012) DNA damage induced by mammography in high family risk patient: one single view in screening. *Breast* 21: 409-10
4. Varas X, Leborgne J, Leborgne F *et al.* (2002) Revisiting the mammographic follow up of Bi-Rads catégorie 3 lesions *AJR* 179: 691-5
5. Bowles E, Sickles E, Miglioretti D, Carney PA, Elmore JG (2010) Recommendation for short-interval follow-up examinations after a probably benign assessment: is clinical practice consistent with BI-RADS guidance? *AJR Am J Roentgenol* 194: 1152-59
6. Kim SJ, Chang JM, Chung SY, Chung SY, Han W, Moon WK (2012) Outcome of breast lesion detected at screening US. *Eur J Radiol* [Epub ahead of print]
7. Eby PR, DeMartini WB, Gutierrez RL *et al.* (2009) Characteristics of probably benign breast MRI lesions. *AJR Am J Roentgenol* 193: 861-7
8. Hauth E, Umutlu L, Kümmel S *et al.* (2010) Follow-up of probably benign lesions (BI-RADS 3 category) in breast MR imaging. *Breast J* 16: 297-304
9. Kim EK, Ko KH, Oh KK, Kwak JY *et al.* (2008) Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography. *AJR Am J Roentgenol* 190: 1209-15
10. Baum JK, Hanna LG, Acharyya S *et al.* (2011) Use of Bi-Rads 3 category in the American college of radiology imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *Radiology* 260: 61-9
11. Lehman CD, Rutter CM, Eby PR *et al.* (2008) Lesion and patient characteristics associated with malignancy after a probably benign finding on community practice mammography. *AJR* 190: 511-5
12. Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP *et al.* (2009) Short term follow up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR* 193: 1723-30
13. Razza S, Chikarmane S, Neilsen S *et al.* (2008) Bi-Rads 3, 4, 5 lesions: value of US in management –follow up and outcome. *Radiology* 248: 773-81
14. Kim SJ, Ko EY, Shin JH *et al.* (2008) Application of sonographic BI-RADS to synchronous breast nodules detected in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 191: 653-8

15. Pijnappel R, Peeters P, Hendricks H *et al.* (2004) Reproducibility of mammographic classifications for non palpable suspect lesion with microcalcifications. *BJR* 77: 312-14
16. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E (2005) Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 15: 1027-36
17. Lai XJ, Zhu QL, Jiang YX (2011) WITHDRAWN: Inter-observer variability in Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) ultrasound final assessments. *Eur J Radiol* [Epub ahead of print]
18. Abdullah N, Mesurolle B, El Khoury M *et al.* (2009) Breast imaging reporting and data system for US: Interobserver for assessment of breast masses *Radiology* 252: 665-72

L'élastographie peut-elle modifier nos stratégies ?

Can elastography modify our strategies?

C. Balu-Maestro

Mots clés : échographie, élastographie

Keywords: ultrasonography, elastography

Les méthodes d'élastographie estiment la dureté (ou élasticité) des tissus ou bien leurs déplacements relatifs pour en fournir une image d'élasticité ou de déformation, information historiquement évaluée par la palpation d'élément important du diagnostic clinique. Néanmoins, l'élasticité évaluée par l'examen clinique dépend de l'opérateur, de la taille et du siège (profondeur) de la lésion ainsi que de la structure mammaire.

Techniques

L'élastographie est le rapport d'une contrainte sur une déformation.

Les différentes techniques sont classées en fonction de l'action exercée sur les tissus et sont en échographie de deux types.

- L'élastographie statique analyse les images de la déformation subie et les informations sont recueillies sur une échelle couleur codant le déplacement minimal. Les images du tissu soumis à des mouvements peu amples de pression-décompression sont acquises en temps réel et en couleur (par convention sont codées en bleue les zones dures et en rouge les tissus mous) et gradées selon la classification de UENO en 5 catégories (scores 1 à 3 bénins et 4 et 5 malins) [1].

- L'élastographie par onde de cisaillement est utilisée par 2 constructeurs actuellement : Supersonic Imagine et Siemens.

Système développé par la société Supersonic (ShearWave™)

Des impulsions ultrasonores successives et focalisées sont envoyées afin de créer une onde de cisaillement qui se propage dans les tissus. L'élasticité (E) des tissus est directement déduite de la mesure de la vitesse de propagation (c) de ces ondes de cisaillement selon la formule du module de Young : $E = 3\rho c^2$ (ρ étant la masse volumique).

Il s'agit donc d'un nouveau mode d'imagerie échographique affichant des cartes d'élasticité en kilopascal (kPa) en temps réel qui est brevetée par la société Supersonic Imagine [2]. L'image d'élasticité, codée en couleur, est en surimpression sur l'image du mode B (par défaut les couleurs bleues indiquent un tissu plus mou, les rouges un tissu plus dur). La résolution de l'image est de l'ordre du millimètre. L'élastographie ShearWave™ utilise la focalisation des ultrasons pour créer une force de radiation dans la zone focale de l'image à l'origine de l'onde de cisaillement dont la propagation est imagée par une succession ultrarapide d'ondes ultrasonores. Le tout est fait automatiquement à l'aide d'une sonde échographique linéaire sans aucune compression du radiologue. Les ondes de cisaillement qui se propagent latéralement sont cependant de faible intensité et sont donc amplifiées par focalisations à profondeurs croissantes à vitesse supersonique (tout en limitant la puissance à des niveaux raisonnables). Les ondes de cisaillement se propagent dans les tissus à des vitesses variant typiquement de 1 à 10 m/s (correspondant à des élasticités des tissus allant de 1 à 300 kPa) et traversent donc tout le plan d'une image ultrasonore 2D (3 à 6 cm de large) en moins de 1/50 s (20 ms). Pour capturer une onde de cisaillement, il faut donc une cadence d'acquisition de plusieurs milliers d'images par seconde (100 fois supérieur à celui offert par la technologie actuelle). Du film de l'enregistrement des déplacements est déduite une carte des vitesses locales de propagation de l'onde selon le modèle de Young.

Système ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging) de Siemens

Initialement développé pour l'évaluation de la fibrose hépatique, il est à présent disponible sur les sondes de 9 MHz. Une impulsion d'onde de courte durée (0,03-0,4 ms) de haute puissance acoustique génère une excitation tissulaire

interne (déplacement de 1 à 20 μ) dans la zone d'intérêt (ROI) dont la capture est réalisée par focalisation classique de l'onde acoustique. Les tirs sont séquentiels émis à très faible intervalle pour suivre les déplacements tissulaires, la séquence impulsion-détection est reproduite sur toute la largeur de la ROI. Deux imageries sont disponibles : qualitative (*virtual touch imaging* : VTI) reproduisant la dureté d'une zone d'intérêt en échelle de gris et quantitative (*virtual touch quantification* : VTQ) permettant de mesurer la vitesse moyenne de propagation en m/s par le positionnement d'une ROI de taille fixe. Il n'y a pas de cartographie couleur disponible actuellement, celle-ci nécessitant une acquisition ultrarapide de l'image.

Impacts

Élastographie statique

Cette technique étudiée dans plusieurs travaux scientifiques avec différents appareillages donne des résultats variables avec des sensibilités comprises entre 70,1 % et 86,5 % et des spécificités entre 84 % et 95,7 % [3-8]. Dans une étude multicentrique nationale incluant 9 centres et 442 lésions, dans la catégorie des lésions classées Bi-Rads 3 et 4, la sensibilité est de 68 % et la spécificité de 90 % [6]. Selon les études, lorsque l'élastographie est associée au mode B, le gain est tantôt au bénéfice de la sensibilité tantôt à celui de la spécificité [9, 10]. En effet dans la plupart des cas, l'élastographie a été considérée comme une modalité d'imagerie indépendante et non comme la source d'une nouvelle information ajoutée à l'examen échographique global. Dans le travail de Leong [8] concernant 110 lésions dont 26 malignes, il n'y a pas de différence de sensibilité significative entre l'échographie en mode B et l'élastographie mais lorsque les deux méthodes sont associées, 2/3 des faux positifs sont classés correctement bénins par l'élastographie dont la spécificité est considérable (majorée de 30 % comparée au mode B). Sadigh [9] en 2012 a réalisé une analyse de 29 séries de la littérature et retient la valeur ajoutée de l'élastographie pour les patients à faible risque au décours de l'échographie afin de diminuer le taux de biopsies inutiles [9].

Élastographie par onde de cisaillement

L'avantage de cette technique est l'absence de compression optimisant la reproductibilité et l'aspect quantitatif.

Technologie Shear WaveTM : Supersonic Imaging

Des résultats préliminaires sont rapportés par Athanasiou [11] chez 46 patientes avec 48 lésions, dont 28 bénignes et 20 malignes toutes invasives (taille moyenne 14,7 mm). Les résultats de cette étude comme celle d'Evans [12] (53 lésions solides) retrouvent des gains variables en spécificité (5 à 23 %) fonction des critères qualitatifs et quantitatifs et des seuils d'élasticité retenus. Ces deux études sont monocentriques et l'effectif de lésions malignes est réduit.

Depuis février 2012, les premiers résultats de l'étude multicentrique menée dans 16 centres sur près de 1 800 patientes sont disponibles et rapportés par Berg (étude BE1) [13]. Cette étude concerne les 958 premières patientes et 939 lésions dont 289 malignes. Les critères élastographiques les plus pertinents et reproductibles sont la forme de la lésion et le caractère homogène ou hétérogène de la cartographie couleur et l'élasticité maximale évaluée sur l'échelle couleur ou par la mesure de la valeur maximale (E_{max}) avec un seuil d'élasticité maximale de 80 kPa sur la zone la plus dure de la lésion. Pour les lésions classées Bi-Rads 3 et 4a, l'adjonction au mode B de ces critères majore l'aire sous la courbe estimée à 0,940 en mode B à 0,971 en élastographie couleur (et 0,966 pour l'élasticité maximale quantitative E_{max}). La spécificité augmente de 61,1 % à 78,5 % (77,4 % pour l'élasticité maximale quantitative E_{max}) sans altérer la sensibilité. Les taux de malignité pour les lésions Bi-Rads 3 sont abaissés à 1 % (*vs* 2,6 %). La VPP des lésions Bi-Rads 4a est plus que doublée réduisant ainsi les biopsies inutiles dans cette catégorie (taux de malignité : 9,3 %). Le gain pour le sous-groupe des masses ovales et circonscrites (181 cas) est particulièrement intéressant, la cartographie couleur permettant l'identification de tous les cancers classés Bi-Rads 3 (4 cas) [13]. Des corrélations avec le ganglion sentinelle ont été réalisées [14] et d'autres sont en cours chez l'animal dans le cadre de corrélations histologiques aidant à la compréhension des phénomènes observés.

Technologie ARFI : Siemens

Tozaki [15] a évalué chez 50 patientes les valeurs de vitesse dans le sein normal (graisse sous-cutanée et glande) sans et avec compression, chez des patientes pré- et post-ménopausées. Dans 30 cas de tumeurs solides (13 bénignes et 17 malignes), la vitesse est significativement plus élevée dans les cancers (4,49 m/s) que dans les lésions bénignes (2,68 m/s) et dans 10/13 lésions néoplasiques les vitesses sont uniquement mesurables à la périphérie des tumeurs correspondant au front cellulaire de progression tumorale.

Limites

Reproductibilité

En élastographie statique, la reproductibilité intra- et interobservateur varie selon les études, non liée aux appareillages ($\kappa = 0,83$ à $0,27$). Pour Thomas [10] rapportant 108 lésions dont 49 malignes avec deuxième lecture, la spécificité est majorée mais de façon variable selon l'observateur (+ 6,7 à 13,5 %) comparée au mode B. En effet, cette technique n'est pas quantitative. Elle fournit des valeurs non objectives qui dépendent du tissu environnant et de la force de compression appliquée (qui est superficielle et non uniforme en profondeur). Une estimation semi-quantitative a été secondairement implémentée, évaluant le ratio lésion/tissu adipeux environnant dont l'évaluation ne semble pas améliorer la valeur diagnostique de la technique l'acquisition demeurant manuelle et liée à la compression exercée. La reproductibilité est meilleure pour les systèmes par cisaillement : dans l'étude multicentrique internationale utilisant Shear Wave™ de Supersonic Imaging la reproductibilité intra- et interobservateur des mesures élastographiques était élevée (0,84 et 0,66 respectivement) pour l'élasticité maximale ($E_{\max}$) probablement du fait du caractère mesurable, plus modérée sur la cartographie couleur pour l'homogénéité et la forme [16]. Le système ARFI a également une bonne reproductibilité intra- et interobservateur pour les mesures effectuées dans le sein normal [15].

Les techniques par onde de cisaillement rapportent toutefois des difficultés : pour le système ARFI TOZAKI sont rapportés 4/13 cas de lésions malignes dépourvues de signal enregistrable (du fait d'un faible déplacement de l'onde acoustique et de l'hétérogénéité des lésions) et pour le système de la société Supersonic Imaging BERG note pour les lésions profondes une diminution de $E_{\max}$ (qui nécessitera dans le futur une correction) et pour les lésions volumineuses la difficulté à identifier avec exactitude la zone la plus dure de la lésion lorsque la taille de celle-ci dépasse 5 cm.

Conclusion

L'élastographie améliore considérablement les performances de l'échographie en mode B, diminuant les biopsies inutiles et les faux négatifs de la classification Bi-Rads. L'élastographie est particulièrement recommandée pour le reclassement

des lésions ovales et régulières Bi-Rads 3 et pour les masses Bi-Rads 4a dont la valeur prédictive positive est inférieure à 10 %. Dans l'avenir, l'élastographie 3D améliorera l'évaluation des contours et de la forme des lésions, de l'environnement tumoral et du volume lésionnel élément déterminant de la prise en charge thérapeutique préchirurgicale et/ou post-chimiothérapique. Elle pourrait avoir un intérêt dans l'évaluation des berges de tumorectomie lors de la réalisation de l'échographie de la pièce opératoire utile lorsque la lésion n'est pas visible en mammographie. Les appareillages automatisés sont en évaluation.

Références

1. Itoh A, Ueno E, Tohno E *et al.* (2006) Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 239: 341-50
2. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A *et al.* (2008). Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol* 34: 1373-86
3. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wyler *et al.* (2007) Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions. *J Radiol* 88: 657-62
4. Zhi H, Ou B, Luo BM *et al.* (2007) Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med* 26: 807-15
5. Moon WK, Huang C.S, Shen WC *et al.* (2009) Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound Med Biol* 35: 1794-802
6. Tardivon A, Delignette A, Lemery S *et al.* (2006) Ultrasound elastography: Results of a French multicentric prospective study about 345 breast lesions. Communication orale ECR Vienne 2-6 mars. *Eur J Radiol Abstract B-344*
7. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C *et al.* (2008) Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 18: 2381-9
8. Leong LC, Sim LS, Lee YS *et al.* (2010) Prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. *Clin Radiol* 65: 887-94
9. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA (2012) Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. *Breast Cancer Res Treat* 133: 23-35
10. Thomas A, Fischer T, Frey H *et al.* (2006) Real-time elastography-an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28: 335-40
11. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M *et al.* (2010) Breast lesions : quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology* 256: 297-303
12. Evans A, Whelehan P, Thomson K *et al.* (2010) Quantitative shear wave ultrasound elastography : initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Research* 12: R10
13. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ *et al.* (2012) BE1 Investigators Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 262: 435-49

14. Tourasse C, Dénier JF, Awada A *et al.* (2012) Elastography in the assessment of sentinel lymph nodes prior to dissection. Eur J Radiol [Epub ahead of print]
15. Tozaki M, Isobe S, Fukuma E (2011) Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. Eur J Radiol 80: e182-7
16. Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ *et al.* (2012) Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. Eur Radiol 22: 1023-32

Nouvelles techniques d'imagerie : à qui s'adressent-elles ?

New imaging techniques: for who?

C. Dromain, C. Balleyguier et S. Canale

Mots clés : mammographie numérique, tomosynthèse, angiommammographie, mammoscintigraphie

Keywords: digital mammography, tomosynthesis, contrast enhanced mammography, molecular breast imaging

L'imagerie connaît depuis quelques années des progrès fulgurants, que se soit dans le domaine des rayons X, de l'IRM, des ultrasons et de l'imagerie métabolique. L'imagerie sénologique a bénéficié de chacune de ces avancées technologiques. Dans le domaine de la mammographie du déploiement, la mammographie numérique a permis de dissocier le processus d'acquisition de l'image de celui du traitement et de l'affichage des images ainsi que de leur archivage facilitant l'optimisation de chacune de ces étapes. L'acquisition de l'image mammographique par rayons X a bénéficié de l'optimisation de détecteurs suffisamment sensibles et épais pour absorber une grande fraction des rayons X transmis au sein, l'élimination du bruit de granularité et la réduction de la dose d'irradiation à la glande. L'étude DMIST sur 49 528 femmes qui se sont présentées consécutivement pour un dépistage du cancer du sein dans 33 sites nord-américains entre 2001 et 2003 a permis de valider la mammographie numérique montrant pour les femmes de 50 ans et plus une performance interne équivalente à la mammographie analogique, tous cancers confondus, mais une meilleure sensibilité de la mammographie numérique en comparaison à la mammographie analogique dans le groupe des

moins de 50 ans, dans le groupe des femmes pré- ou périménopausées et dans le groupe des seins à densité hétérogène ou extrême (différence peu significative).

L'objectif de cette lecture est de présenter les nouvelles techniques d'acquisition et applications avancées de la mammographie numérique que sont la tomosynthèse mammaire et l'angiomammographie. Nous aborderons également des nouvelles techniques de médecine nucléaire utilisant des petites gamma-caméras à semi-conducteurs permettant une imagerie haute résolution du sein.

Tomosynthèse mammaire

La technique de tomosynthèse (ou mammographie 3D) est fondée sur le même principe que la tomographie, c'est-à-dire l'acquisition de plusieurs clichés obtenus à des angulations différentes du tube à rayons X. L'objectif est de pallier les limites de la mammographie conventionnelle liées aux problèmes de superposition du sein comprimé responsable d'une perte de sensibilité dans les seins denses, créant de fausses images ou gênant l'analyse des lésions. Cependant, à l'inverse de la tomographie conventionnelle, où le tube de rayons X et le détecteur bougent dans des directions opposées, en tomosynthèse mammaire, seul le tube de rayon X est mobile, le détecteur restant fixe en raison de la compression mammaire. Plusieurs clichés sont réalisés à différents angles d'inclinaison puis sont reconstruites en coupes fines millimétriques ou infra-millimétriques. Des reconstructions en coupes plus épaisses utilisant des traitements de type MIP (*maximal intensity projection*) peuvent également être utiles afin d'augmenter le contraste/bruit et améliorer la détection des foyers de microcalcifications. Les mammographes commercialisés ou en développement ont une double fonctionnalité et permettent la réalisation d'exams en 2D (mammographie standard) et 3D (tomosynthèse). L'irradiation d'une incidence de tomosynthèse mammaire est actuellement équivalente à celle d'une incidence de mammographie standard.

La plupart des études publiées se sont intéressées à la détection et à la caractérisation lésionnelle. Ces études ont montré que cette technique est particulièrement utile pour améliorer la caractérisation des masses en éliminant les effets de superposition glandulaire permettant une meilleure détection des lésions subtiles ou de faible contraste, des lésions dans les seins denses (mais pas trop denses) et une diminution des images construites (responsable de faux positifs). Par ailleurs,

la tomosynthèse permet une meilleure analyse des contours et donc une meilleure différenciation entre lésions bénignes et malignes. À terme, la tomosynthèse pourrait permettre de diminuer le taux de rappel lors du dépistage, le nombre de biopsies pour lésions bénignes, le nombre de clichés complémentaires (localisés, faces tournée, profil) et le nombre d'examen par IRM pour lésions douteuses en mammographie + échographie.

Dans l'étude publiée de Poplack *et al.*, 98 femmes présentant une mammographie de dépistage anormale ont eu une tomosynthèse mammaire en double compression oblique et de face dans 72 % des cas [1]. La qualité des images de tomosynthèse était jugée équivalente dans 52 % et supérieure dans 37 % à celle de la mammographie. Cette supériorité était particulièrement marquée pour l'étude des masses et des asymétries. À l'inverse, pour l'étude des microcalcifications, la mammographie 2D était supérieure à la tomosynthèse dans 73 % des cas. Couplée à la mammographie, la tomosynthèse permettait de diminuer le taux de rappels de 52 %. Un cancer sur les quatre cas de l'étude était manqué par la tomosynthèse et seulement détecté par la mammographie. Andersson *et al.* ont étudié 40 cas de cancer du sein se traduisant par une image mammographique subtile ou seulement une lésion échographique [2]. L'acquisition de tomosynthèse était réalisée sur une seule vue avec 25 projections sur un angle de 50°. La visibilité des lésions en tomosynthèse en comparaison à une vue de mammographie numérique était supérieure dans 55 % des cas, équivalente dans 32,5 % des cas, inférieure chez un patient. À noter que quatre cancers (10 %) n'étaient visibles ni sur la tomosynthèse, ni sur la mammographie. La comparaison avec la mammographie deux vues montrait une supériorité de la tomosynthèse pour la visualisation des lésions dans 27,5 % des cas et une meilleure classification Bi-Rads dans 21 cas.

La performance de la tomosynthèse dans le dépistage est en cours d'évaluation. Le gain clinique en termes de nombre de cancers détectés et en diminution du taux de rappel n'a pas encore été établi. Par ailleurs, la plupart des équipes utilise actuellement le mode dit « combo » associant une ou 2 incidences de tomosynthèses à une mammographie 2D standard, d'où une majoration de l'irradiation de 50 à 100 % par rapport à une mammographie standard, ce qui limite son utilisation dans le dépistage. Le choix de l'incidence à réaliser si une seule vue de tomosynthèse est acquise n'est pas non plus clairement résolu. Cependant, il s'agit d'une technique en développement rapide. Une des pistes les plus prometteuses est la reconstruction de l'image 2D à partir de l'acquisition 3D qui présentera

pour avantage de ne plus réaliser que les 2 incidences de tomosynthèse et donc une irradiation identique à celle d'une mammographie standard. Les résultats préliminaires de l'étude d'Oslo débutée en novembre 2010 sont très prometteurs en faveur de l'utilisation future de la tomosynthèse mammaire dans le dépistage (inclusions totales prévues de 25 000 femmes). Ils ont montré 35 cas de cancers chez 3 488 femmes. La tomosynthèse mammaire interprétée en association avec la reconstruction 2D avait une sensibilité de 77 % *versus* 83 % pour la tomosynthèse + mammographie 2D *versus* 57 % pour la mammographie 2D seule et avec un temps moyen d'interprétation respectivement de 82 s, 88 s et 49 s.

Angiomammographie

Fondée sur le même principe que l'IRM, l'angiomammographie consiste à réaliser des clichés mammographiques du sein après injection d'un produit de contraste iodé afin de mettre en évidence une angiogenèse tumorale. La technique d'acquisition actuellement utilisée est celle de la double énergie qui exploite la dépendance énergétique de l'atténuation des rayons X à travers les différents composants du parenchyme mammaire, en particulier la molécule d'iode et les tissus mous. Pour que la molécule d'iode soit visible sur un cliché de mammographie, il est cependant nécessaire de modifier le spectre des rayons X afin d'obtenir des rayons X d'énergie supérieure au coefficient d'absorption de l'iode (33 kVp) [3]. Le produit de contraste est injecté sans compression puis un couple d'images de haute et de basse énergie est acquis pour chaque incidence. Le type de produit, sa concentration et la quantité injectée sont identiques à ceux utilisés lors de l'acquisition d'image TDM. L'image en basse énergie (26-32 kVp) correspond à un cliché de mammographie conventionnelle permettant une analyse morphologique 2D de la glande mammaire. Les images de haute et basse énergie sont ensuite combinées pour donner une image de soustraction où seules les prises de contraste sont visibles. La durée totale de l'examen est d'environ 10 minutes et la dose totale d'irradiation pour une paire d'images (soit par incidence) est 1,2 fois la dose délivrée pour une projection en mammographie conventionnelle et dépend de l'épaisseur du sein comprimé et de la composition du sein.

Les premiers résultats publiés sont encourageants. Lewin *et al.* [4] ont étudié 24 femmes en angiomammographie double énergie. Parmi les 13 cas de cancers infiltrants, un franc rehaussement était retrouvé dans 11 cas, un rehaussement modéré dans un cas et un rehaussement faible dans un cas.

Dans une étude plus récente, la performance diagnostique de l'angiomammographie double énergie a été comparée à la mammographie seule et au couple mammographie/échographie mammaire chez 120 patientes issues du dépistage [5]. L'angiomammographie avait une sensibilité significativement supérieure à la mammographie numérique standard évaluée à 93 %, une spécificité de 63 % et une valeur prédictive négative de 87 % comparée à 78 %, 58 % et 67 % respectivement pour la mammographie standard seule et 90 %, 47 % et 78 % pour le couple mammographie/échographie. Une étude multicentrique a montré une sensibilité globale par lésion significativement supérieure pour l'angiomammographie + échographie comparée à la mammographie + échographie (0,72 *vs* 0,66 pour Bi-Rads et 0,53 *vs* 0,49 pour la probabilité de malignité) [6]. Toutes les courbes ROC, individuelles et moyennes étaient significativement supérieures pour l'angiomammo + échographie (0,88) en comparaison à mammographie + échographie (0,83). En comparaison à l'IRM, les résultats préliminaires d'une étude réalisée pour le bilan d'extension des cancers du sein montrent une bonne performance diagnostique de l'angiomammographie pour le bilan d'extension du sein avec une sensibilité légèrement inférieure (93 % pour l'angiomammographie et 98 % pour l'IRM) mais une VPP plus élevée avec un cas de faux positif pour l'angiomammographie *versus* 5 pour l'IRM. L'évaluation de la taille des tumeurs était par ailleurs très bien corrélée aux données histologiques.

Des évolutions technologiques en cours (optimisation des protocoles d'acquisition, développement de la stéréotaxie sous angiomammographie, couplage avec la tomosynthèse, évolution vers le 3D) devraient améliorer encore ces résultats débouchant sur la possibilité de dépister, de caractériser, ou de réaliser un bilan d'extension locale de cancer lors d'une même procédure.

Scanner dédié du sein

Parallèlement au développement de l'angiomammographie, des scanners dédiés à l'imagerie du sein sont en cours d'évaluation. La patiente est installée en procubitus, le sein, autour duquel tourne sur 360° une couronne d'émetteurs de rayons X et de détecteurs, pendant à travers un orifice. Cette technique bénéficie de la haute résolution spatiale avec possibilité de reconstructions multiplanaires. Une étude réalisée chez 46 patientes porteuses de 54 lésions (25 lésions bénignes et 29 malignes) a montré que l'injection de produits de contraste iodé augmente la détection des lésions malignes et aide la caractérisation des lésions (rehaussement

moyen de 56 UH pour les lésions maligne *vs* 18 UH pour les lésions bénignes) [7]. La détection des foyers de microcalcification malins était identique à celle de la mammographie. La place de cette nouvelle technique reste à définir mais elle pourrait jouer un rôle dans le bilan d'extension locale des cancers du sein et la réalisation de procédures d'interventionnel mammaire avec la possibilité de gestes biopsiques ou d'ablation tumorale.

Mammoscintigraphie

Les premières mammoscintigraphies ont été réalisées dans les années 1990 utilisant des gamma-caméras conventionnelles et l'injection du méthoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) marqué au technétium 99m qui est un radiopharmaceutique initialement développé comme traceur de la perfusion et de la viabilité myocardique. Il s'agit d'un marqueur tumoral non spécifique de toute population cellulaire à renouvellement accéléré et forte activité mitochondriale d'où des faux positifs retrouvés dans des cas d'adénose sclérosante, de fibroadénomes, de cytotéatonecrose, de papillomes bénins et de tumeur phyllode. Les résultats ont montré une bonne sensibilité et spécificité globale pour la détection des cancers du sein mais une faible sensibilité pour la détection des tumeurs < 1 cm de diamètre [8]. C'est pourquoi de petites gamma-caméras à semi-conducteurs, de haute résolution spatiale, de petits champs de vue (20 × 20 cm ou 20 × 15 cm) et à configuration identique à celle d'une mammographie ont été développés (ou *Breast-Specific Gamma Imaging*). L'acquisition des images se fait comme sur un mammographe en incidence de face et oblique (facilitant la comparaison avec la mammographie) environ 5 minutes après l'injection de 20 mCi Tc^{99m} sestamibi. La durée de chaque acquisition est de 10 minutes, soit une durée totale d'examen d'environ 45 minutes sur un sein faiblement comprimé (1/3 de la force utilisée en mammographie) entre 2 détecteurs. Les résultats utilisant cette nouvelle technologie sont encourageants montrant une bonne sensibilité évaluée à 92 % pour les lésions supracentimétriques et 67 % pour les lésions infracentimétriques évaluées dans l'étude de Brem *et al.* [9]. Cette technique présente pour avantage de ne pas être limitée par la densité de la glande mammaire ou la présence de prothèses mammaires. Une étude réalisée en situation de dépistage chez 1 007 femmes présentant des seins denses et un facteur de risque additionnel de cancer du sein a montré une supériorité de la mammoscintigraphie par rapport à la mammographie avec 10 sur 12 cancers en scintigraphie détectés *vs* 3/10 en mammographie sans augmentation du taux

de rappel évalué respectivement à 7,6 % et 9,2 % [10]. La mammoscintigraphie pourrait également avoir un intérêt pour la recherche de récédive sur sein traité, la recherche de multifocalité et l'évaluation de la chimiothérapie néoadjuvante.

Références

1. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM (2007) Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR* 166: 23
2. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S *et al.* (2008) Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancer with subtle mammographic findings. *Eur Radiol* 18: 2817-25
3. Skarpathiotakis M, Yaffe MJ, Bloomquist AK *et al.* (2002) Development of contrast digital mammography. *Med Phys* 29: 2419-26
4. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V *et al.* (2003) Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology* 229: 261-8
5. Dromain C, Thibault F, Muller S *et al.* (2011) Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 21: 565-74
6. Dromain C, Thibault F, Diekmann F *et al.* (2012) Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res* 14: R94
7. Prionas ND, Lindfors KK, Ray S *et al.* (2010) Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology* 256: 714-23
8. Taillefer R (1999) The role of ^{99m}Tc sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 29: 16-40
9. Brem RE, Floerke AC, Rapelyea JA, Teal C, Kelly T, Mathur V (2008) Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. *Radiology* 247: 651-7. Erratum in: *Radiology* 2009; 251: 308
10. Rhodes DJ, Hruska CB, Phillips SW, Whaley DH, O'Connor MK (2011) Dedicated dual-head gamma imaging for breast cancer screening in women with mammographically dense breasts. *Radiology* 258: 106-18

Sénologie interventionnelle : du diagnostic à la thérapeutique – Acquis et limites

Interventional breast imaging: from diagnosis to treatment: Acquired knowledge's and limits

J.-Y. Séror, B. Scheuer-Niro, F. Scetbon, C. Ghenassia-Vidal,
A. Duval et G. Elfersi-Zemmour

Mots clés : cancer du sein, biopsies mini-invasives, cytologie, microbiopsie, macrobiopsie

Keywords: breast cancer, FNAB, core biopsy, vacuum assisted breast biopsy, excision lesion

La sénologie interventionnelle est proposée comme alternative à la chirurgie diagnostique. Les biopsies permettent d'éviter des chirurgies inutiles et de rassurer les patientes en cas de bénignité. En cas de malignité, elles permettent de confirmer rapidement le diagnostic, d'obtenir les principaux éléments pronostiques et l'élaboration du projet thérapeutique. Si les biopsies ont un rôle essentiel pour « le diagnostic », certaines techniques, telles que les macrobiopsies, par leur capacité d'exérèse volumique peuvent également avoir un rôle « thérapeutique », ce dernier restant encore limité à l'exérèse de lésions bénignes telles que les fibroadénomes ou les papillomes. Depuis plusieurs années, chirurgiens et radiologues proposent des techniques interventionnelles mini-invasives, fondées sur l'hyperthermie ou la cryothérapie, dans un rôle exclusivement thérapeutique sans exérèse de la lésion mais fondées sur sa destruction *in situ*.

Aujourd'hui, le recul sur toutes ces techniques de prélèvement nous permet d'en préciser les acquis, mais également d'en rappeler les limites technologiques et cliniques.

Cytoponctions écho-guidées et microbiopsies écho-guidées

Elles représentent des méthodes diagnostiques de choix pour les lésions échographiques. Les cytoponctions représentent des techniques simples, peu coûteuses mais demandent une grande expérience pour le prélèvement et pour les interprétations par les cytologistes aujourd'hui moins nombreux. Si plusieurs publications ont insisté sur le risque de prélèvements non significatifs des cytoponctions, une méta-analyse récente comparant cytoponctions et microbiopsies et portant sur 29 études [1] a retrouvé, pour les anomalies probablement bénignes (98-100 %), une précision diagnostique équivalente. Les microbiopsies écho-guidées bien mises en œuvre ont une précision diagnostique de plus de 97 % avec les aiguilles de 14G, avec un taux de faux négatif de 2-3 % et sont recommandées en première intention en cas de lésions palpables ou non palpables, Bi-Rads 4 et 5 et dans certains cas Bi-Rads 3, et avant tout geste opératoire [2]. La concordance radioclinique et histologique représente une étape diagnostique essentielle. Les limites des microbiopsies sont liées au type de cible (microcalcifications ou parfois zone de désorganisation architecturale) et à certains types histologiques.

Les macrobiopsies avec aspiration permettent un échantillonnage tissulaire plus important, un diagnostic plus précis avec moins de sous-estimation et dans certains cas une exérèse complète de la cible. Ces techniques fiables permettent de limiter de moitié le nombre de biopsies chirurgicales pour lésions bénignes et une meilleure prise en charge des lésions en cas de cancer [3].

Acquis et limites des macrobiopsies

Les indications validées : Bi-Rads 5, Bi-Rads 4 et dans certaines situations particulières les Bi-Rads 3 qui en représentent une limite.

Les acquis techniques : nombre de prélèvements (12 en cas de sonde de 11 ou 10 Gauge) [4] ; la pose d'un clip en cas d'exérèse complète du signal radiologique

avec comme limites les possibilités de migration du clip (13 à 21 % des cas) [5] ; les radiographies des prélèvements en cas de microcalcifications.

La gestion des résultats : le prélèvement est considéré comme représentatif en cas d'exérèse de la cible à plus de 50 % [6]. En cas de prélèvement non significatif ou non concordant, ces informations seront clairement énoncées et une décision en RCP définira la conduite à tenir. Il est acquis qu'une reprise chirurgicale est recommandée en cas de malignité, d'atypie ou de lésions frontalières en raison des risques de sous-estimations évaluées de 10 à 25 % après macrobiopsies [7]. L'exérèse complète du signal radiologique après macrobiopsie 11 Gauge est fréquente (46 à 97 %) et permet un diagnostic histologique plus précis et une diminution des sous-estimations. L'exérèse complète d'un carcinome après macrobiopsie est notée dans 8 % à 20 % des cas dans la littérature [8] et ne doit en aucun cas être interprétée comme geste thérapeutique [9].

Les macrobiopsies écho-guidées ont un rôle diagnostique et potentiellement thérapeutique en cas de lésions bénignes. De nombreuses publications ont confirmé la faisabilité et l'efficacité des macrobiopsies écho-guidées dans la prise en charge des fibroadénomes et des lésions probablement bénignes [10]. L'exérèse complète des nodules bénins centimétriques est obtenue dans 96 % à 99 % [11]. En cas d'adénofibrome typique ou de papillome bénin, l'exérèse thérapeutique par macrobiopsie est proposée dans la littérature [12] en raison du risque de sous-estimation estimé à moins de 5 %.

Le système de macrobiopsie Intact System® est fondé sur une technique de radiofréquence permettant une excision tissulaire monobloc (BLES pour *Breast Lesions Excision System*). Il pourrait répondre aux insuffisances des macrobiopsies caractérisées par le caractère fragmenté des prélèvements à l'origine de 7 à 23 % de sous-estimation [13] et l'impossibilité d'évaluation de la qualité des marges. L'examen est réalisé en ambulatoire sous anesthésie locale [14]. Entre janvier 2008 et avril 2009, nous avons exploré 163 patientes [15] avec le système BLES Intact®. Nous n'avons enregistré aucune sous-estimation pour les cas de lésions atypiques suivies d'une biopsie chirurgicale. L'exérèse complète après chirurgie a été confirmée pour les carcinomes *in situ* dans 40,1 % avec berges saines sur la biopsie. Si ces résultats étaient confirmés dans le futur, la reprise chirurgicale pour lésions atypiques, pourrait dans certains cas (lésions atypiques avec berge saine sur le prélèvement monobloc) ne plus être systématique avec un impact économique réel. Aujourd'hui, en attendant d'autres publications, la reprise chirurgicale est recommandée.

Sénologie interventionnelle exclusivement thérapeutique [16]

De nombreuses équipes radiologiques et chirurgicales ont proposé des techniques à but thérapeutique, sans exérèse, fondées sur la destruction *in situ* de la lésion. Différentes techniques seront présentées : techniques d'ablation par le chaud par radiofréquence (RFA), laser interstitiel, ablations par micro-ondes et ultrasons (HIFU pour *High intensity focused ultrasound*) et les techniques d'ablation par le froid : cryoablation. Ces techniques sont pratiquées en ambulatoire parfois sans anesthésie générale. L'HIFU est non invasive, uniquement par l'application des ultrasons sous guidage échographique par voie transcutanée. De nombreux travaux ont confirmé l'intérêt de ces techniques pour les lésions bénignes en particulier les adénofibromes mais toutes ces techniques ne permettent pas de diagnostic histologique.

Conclusion

Aujourd'hui, il est acquis que la sénologie interventionnelle permet au quotidien une amélioration de la prise en charge diagnostique des lésions infracliniques, à condition de connaître et de respecter les limites. La place dans la thérapeutique n'est pas acquise mais intéressante pour les lésions bénignes avec dans le futur des progrès technologiques qui permettront de reconsidérer ce dernier point.

Références

1. Willems SM, Van Deurzen CH, van Diest PJ (2012) Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol* 65: 287-92
2. Hukkinen K, Kivisaari L, Heikkilä PS *et al.* (2008) Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. *Acta Oncol* 47: 1037-45
3. Wallis M, Tardivon A, Helbich T *et al.* (2007) Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 17: 581-8
4. Lomoshitz FM, Helbich TH, Rudas M *et al.* (2004) Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology* 232: 897-903
5. Brenner RJ (2001) Percutaneous removal of postbiopsy marking clip in the breast using stereotactic technique. *AJR Am J Roentgenol* 176: 417-9
6. Liberman L, Kaplan JB, Morris EA *et al.* (2002) To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol* 179: 679-83

7. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S *et al.* (2011) Ductal carcinoma *in situ* at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 260: 119-28
8. Gajdos C, Levy M, Herman Z *et al.* (1999) Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. *J Am Coll Surg* 189: 237-40
9. Cusumano P, Polkowski WP, Liu H *et al.* (2008) Percutaneous tissue acquisition: a treatment for breast cancer? Vacuum-assisted biopsy devices are not indicated for extended tissue removal. *Eur J Cancer Prev* 17: 323-30
10. Fine RE, Boyd BA, Whitworth PW *et al.* (2002) Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted hand-held device with ultrasound guidance. *Am J Surg* 184: 332-6
11. Fine RE, Boyd BA, Whitworth PW *et al.* (2002) Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted hand-held device with ultrasound guidance. *Am J Surg* 184: 332-6
12. Liberman L, Tornos C, Huzjan R *et al.* (2006) Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol* 186: 1328-34
13. Sie A, Bryan DC, Gaines V *et al.* (2006) Multicenter evaluation of the breast lesion excision system, a percutaneous, vacuum-assisted, intact-specimen breast biopsy device. *Cancer* 107: 945-9
14. Killebrew LK, Oneson RH (2006) Comparison of the Diagnostic Accuracy of a Vacuum-Assisted Percutaneous Intact Specimen Sampling Device to a Vacuum-Assisted Core Needle Sampling Device for Breast Biopsy: Initial Experience. *Breast J* 12: 302-8
15. Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B *et al.* (2012) Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non-palpable breast lesions with the Intact[®] breast lesion excision system. *Eur J Radiol* 81: 719-24
16. Sharma R, Wagner JL, Hwang RF (2011) Ablative therapies of the breast. *Surg Oncol Clin N Am* 20: 317-39

Acquis et limites en anatomopathologie et biologie moléculaire

Acquis et limites dans les lésions frontières

Borderline lesions of the breast: current concepts and controversies

A. Vincent-Salomon

Mots clés : lésion à risque évolutif, hyperplasie canalaire atypique, métaplasie cylindrique atypique, carcinome lobulaire *in situ*, hyperplasie lobulaire *in situ*, précurseurs de bas grade

Keywords: borderline lesions, atypical ductal hyperplasia, flat

Introduction

Les lésions frontières du sein sont définies comme les lésions prénéoplasiques du sein et qui, laissées en place, évolueraient spontanément vers des lésions néoplasiques vraies. Ces lésions sont aussi les « sentinelles » de lésions plus péjoratives lorsqu'elles sont mises en évidence sur des biopsies à l'aiguille [1]. Ces lésions se développent dans les unités ductulo-terminales et sont le plus souvent révélées par des microcalcifications. La généralisation du dépistage mammographique a donc entraîné une augmentation de leur fréquence. Sont identifiées d'une part les maladies de type canalaire avec les lésions de métaplasie cylindrique atypique et l'hyperplasie canalaire atypique et d'autre part les néoplasies lobulaires *in situ* : hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire atypique.

Ces lésions représentent des précurseurs de lésions carcinomateuses de bas grade du sein [2-4]. Leurs équivalents pour les lésions de haut grade ne sont pas identifiés.

De plus, si ces lésions sont bien décrites sur le plan morphologique, elles restent délicates à analyser sur le plan biologique puisqu'elles sont dans l'immense majorité des cas inaccessibles à la cryopréservation. La compréhension de leur potentiel évolutif reste un problème pour optimiser la prise en charge clinique des patientes. Cependant, une attitude pragmatique basée sur des critères diagnostiques stricts et une prise en charge pluridisciplinaire de ces lésions reste la conduite à tenir en vigueur actuellement.

Lésions de type canalaire

Métaplasie cylindrique atypique

Acquis

La métaplasie cylindrique atypique est une altération néoplasique des unités ductulo-terminales qui sont dilatées et dont l'épithélium d'origine est remplacé par une ou plusieurs couches de cellules qui ont perdu leur polarité. Les noyaux sont arrondis ou ovoïdes et parfois nucléolés, réguliers entre eux comme dans les lésions de carcinome *in situ* de bas grade. Les cytoplasmes ont souvent des pôles apicaux sécrétoires. Un produit de sécrétion grumeleux et en partie calcifié voire des calcifications vraies occupent souvent la lumière des acini lésionnels, eux-mêmes parfois entourés par un infiltrat lymphocytaire.

Ces lésions expriment fortement les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et sont ERB B2 négatives [5].

Limites

Analyse génomique : quelques études génomiques par hybridation génomique comparative (puces CGH) sur des lésions fixées et incluses en paraffine ont pu être réalisées. Ces analyses ont montré que les lésions de MCA présentent peu d'altérations chromosomiques, que la perte du bras long du chromosome 16 (16q) est celle la plus constante et qu'elles partagent des altérations communes avec les lésions d'hyperplasie canalaire atypique (HCA) et de carcinome *in situ* de type canalaire et de bas grade (CCIS bas grade). Ces observations, bien que peu nombreuses et issues de matériel fixé et inclus en paraffine, démontrent la filiation entre MCA et HCA et CCIS de bas grade [6, 7].

Signification clinique et risque évolutif

Si les analyses génomiques ont l'intérêt d'identifier les MCA comme une lésion précurseur de l'HCA et le CCIS de bas grade, leur signification clinique est incertaine. Lorsqu'elles sont identifiées sur des biopsies, la recommandation systématique de l'exérèse chirurgicale est de plus en plus discutée [8, 9]. Les données récentes d'Isabelle de Mascarel incitent à ne pas proposer d'exérèse chirurgicale si les trois critères suivant sont présents :

- le foyer de microcalcifications est classé ACR3 ou 4 ;
- le foyer a été enlevé en entier ;
- il n'y a que des lésions de MCA.

La dernière édition de la classification OMS des cancers du sein insiste bien sur l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire de ces lésions pour en définir la prise en charge au cas par cas.

Hyperplasie canalaire atypique

Acquis

L'HCA est une prolifération de cellules qui ressemble morphologiquement aux lésions de CCIS de bas grade. L'HCA est associée à un risque multiplié par 3 à 5 de développer un cancer et ceci dans les deux seins [10].

Les cellules d'HCA n'expriment pas les cytokératines de haut poids moléculaire (CK5/6 et 14 négatives), et expriment de façon homogène les récepteurs aux œstrogènes [11]. Ce phénotype est parfois bien utile pour distinguer l'HCA de l'hyperplasie canalaire simple qui, elle, exprime de façon hétérogène les récepteurs aux œstrogènes et les cytokératines de haut poids moléculaire.

Les analyses génomiques ont montré que l'HCA développée en association à du CCIS et du carcinome infiltrant de bas grade partage des altérations génomiques communes avec les lésions *in situ* et infiltrantes comme les pertes du 16q, 17p et 11q13 [12].

Limites

L'HCA est un diagnostic problématique à poser dont le niveau de reproductibilité est modeste puisqu'il repose sur des critères morphologiques et surtout quantitatifs. Les lésions sont développées dans au moins deux espaces ductulo-terminaux

ou bien s'étendent sur plus de 2 mm. Or, le groupe de travail de la nouvelle classification OMS (WHO Classification of Tumours of the Breast, sous presse) n'a pas jugé possible de recommander une méthode de mesure plutôt que l'autre. L'objectif principal des définitions en fonction de la taille est d'éviter de classer en lésions de CCIS de bas grade des lésions très petites afin d'éviter les sur-traitements. De plus, le diagnostic de CCIS de bas grade doit autant que possible être évité sur biopsies à l'aiguille (micro- et macrobiopsie) et surtout réservé aux analyses de pièces opératoires.

Les analyses génomiques d'HCA isolée sont extrêmement peu nombreuses et en particulier aucune étude de cohorte de patientes avec un long suivi ne permet de comprendre pleinement la signification de ces altérations chromosomiques.

Lésions de type lobulaire

Acquis

Les lésions de néoplasie lobulaire comprennent les lésions d'hyperplasie lobulaire atypique (HLA) et celles de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS). Elles se développent dans l'unité ductulo-terminale. Elles sont représentées par une prolifération de cellules non cohésives avec ou non une extension pagétoïde sous l'épithélium des canaux voisins [13].

La distinction entre HLA et CLIS est quantitative : moins de la moitié des acini d'un lobule sont distendus, le diagnostic d'HLA est porté.

Lorsque plus de la moitié des acini d'un lobule sont distendus et déformés par les cellules carcinomateuses non cohésives qui prolifèrent, le diagnostic de CLIS est porté. La nouvelle classification OMS ne reprend pas la classification en trois groupes (LIN1, LIN2 et LIN3). Le risque de développer un cancer invasif après diagnostic d'HLA est deux fois moindre qu'après diagnostic de CLIS. Le risque relatif varie de 4 à 12.

Les lésions d'HLA et CLIS classiques sont le plus souvent récepteurs aux œstrogènes positifs et Cerb B2 négatives.

Des variants cytologiques des carcinomes lobulaires *in situ* ont été récemment reconnus :

- le carcinome lobulaire *in situ* pléomorphe avec atypies nucléaires marquées avec ou sans différenciation apocrine, avec ou sans nécrose centrale [14] ;

- le carcinome lobulaire *in situ* avec distension majeure des acini lobulaires et nécrose centrale.

Toutes les formes classiques et variantes de CLIS et HLA sont E-cadhérine négatives dans 80-90 % des cas. Dans les autres cas, E-cadhérine est exprimée de façon hétérogène et aberrante.

Limites

Les variants morphologiques récemment décrits des carcinomes lobulaires *in situ* ont un potentiel évolutif mal connu mais *a priori* pas différent de celui des CLIS classiques. Cependant, ces lésions sont rarement isolées et sont plutôt observées autour de lésions infiltrantes. Lorsqu'elles sont mises en évidence sur des biopsies, l'exérèse chirurgicale du foyer de microcalcifications s'impose. Sur pièce de mastectomies partielles, il est recommandé d'obtenir des berges chirurgicales en zones saines.

Les analyses génomiques sont encore limitées pour ces variants CLIS pléomorphes et apocrines. Mais, il a été montré que les CLIS classiques et pléomorphes partagent des altérations communes comme la perte du 16q et les gains du 1q [14]. Les formes pléomorphes présentent des profils génomiques beaucoup plus remaniés que les CLIS classiques avec plus volontiers des amplifications du 17q, 8q24 ou de *CCND1* sur le 11q et. La signification biologique de ces observations reste limitée puisqu'une seule étude a pu analyser une cohorte de CLIS pléomorphe.

Conclusion : **quelles perspectives pour repousser les limites** **de la prise en charge des lésions frontières ?**

Repousser les limites inhérentes à la présentation clinique de ces lésions repose sur l'identification de caractéristiques biologiques permettant de définir leur risque évolutif clinique.

Des pistes basées sur l'évaluation de la prolifération sont ouvertes comme dans un travail pilote récent montrant un risque accru de rechute en carcinome infiltrant des CLIS classique avec Ki67 élevé [15]. Ces observations, limitées et préliminaires, doivent encourager la mise en place d'essais cliniques avec modulation de la prise en charge clinique en fonction de caractéristiques biologiques (prolifération et autres...).

En pratique quotidienne, la concertation pluridisciplinaire est indispensable pour éviter le sur-diagnostic et le sur-traitement et permettre une prise en charge adaptée au contexte anatomo-clinique de chaque patiente.

Références

1. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ (2002) Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 26: 1095-110
2. Reis-Filho JS, Lakhani SR (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 5: 313-9
3. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR (2003) The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ*. *Breast Cancer Res* 5: 258-62
4. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS *et al.* (2005) Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 29: 734-46
5. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A (2003) Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 10: 113-24
6. Aulmann S, Braun L, Mietzsch F *et al.* (2012) Transitions Between Flat Epithelial Atypia and Low-grade Ductal Carcinoma *In situ* of the Breast. *Am J Surg Pathol* 36: 1247-52
7. Simpson P, Gale T, Reis-Filho J *et al.* (2005) Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression? A Morphological and Molecular Analysis. *Am J Surg Pathol* 29: 734-46
8. de Mascarel I, Brouste V, Asad-Syed M, Hurtevent G, Macgrogan G (2012) All atypia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy do not need surgical excision. *Mod Pathol* 24: 1198-206
9. de Mascarel I, MacGrogan G, Vincent-Salomon A *et al.* (2008) Epithelial atypia: a marker risk of concomitant or subsequent breast carcinoma? *J Clin Oncol* 26: 4514-5; author reply 4515
10. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS (1985) Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 55: 2698-708
11. MacGrogan G, Arnould L, de Mascarel I *et al.* (2008) Impact of immunohistochemical markers, CK5/6 and E-cadherin on diagnostic agreement in non-invasive proliferative breast lesions. *Histopathology* 52: 689-97
12. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR (2005) Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 205: 248-54
13. Schnitt SJ, Morrow M (1999) Lobular carcinoma *in situ*: current concepts and controversies. *Semin Diagn Pathol* 16: 209-23
14. Chen YY, Hwang ES, Roy R *et al.* (2009) Genetic and phenotypic characteristics of pleomorphic lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg Pathol* 33: 1683-94
15. Vincent-Salomon A, Hajage D, Rouquette A *et al.* (2012) High Ki67 expression is a risk marker of invasive relapse for classical lobular carcinoma *in situ* patients. *Breast* 21: 380-3

Définition biologique de l'agressivité tumorale : les signatures biologiques peuvent-elles être utilisées en pratique clinique ?

Biological definition of tumor aggressiveness: are molecular signatures ready to be used in clinical practice?

M. Arnedos^{1,2}, S. Delaloge¹ et F. André^{1,2}

Mots clés : cancer du sein, grade, récepteurs hormonaux, chimiothérapie

Keywords: breast cancer, tumor grade, hormone receptors, chemotherapy

Les technologies d'immunomarquage et d'analyse d'expression génomique ont permis de répartir les cancers du sein en quatre classes moléculaires. Chacune de ces classes correspond à un pronostic et à une sensibilité aux thérapies distinctes. Les deux principaux marqueurs de classification sont *les récepteurs hormonaux* et *Her2*. Ces deux marqueurs pourraient être complétés par :

- des tests génomiques (oncotype, mammaprint, PAM50) ;
- ou un immunomarquage par Ki67 pour définir des sous-classes moléculaires.

Néanmoins, ces derniers tests sont l'objet de controverses et leur utilisation en pratique clinique ne fait pas consensus. Enfin, de nouvelles méthodes de classification de l'agressivité tumorale apparaissent. Ainsi, une analyse du nombre de copies d'ADN et de l'instabilité génomique pourrait donner une bonne évaluation de l'agressivité tumorale. Enfin, des marqueurs liés au stroma pourraient

1 Département de médecine, pathologie mammaire, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

2 INSERM Unit U981, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

permettre de différencier les tumeurs triples négatives et celles surexprimant Her2, en matière de pronostic.

Introduction

Les analyses génomiques à haut débit ont mis en évidence que le cancer du sein correspond en fait à quatre classes moléculaires distinctes [1]. Les cancers du sein de *type basal* n'expriment pas les récepteurs hormonaux, ni Her2, présentent de fortes altérations de la réparation de l'ADN et sont sensibles à la chimiothérapie. Les cancers du sein *avec amplification de Her2* sont associés à un fort risque de rechute spontanée et sont très sensibles aux agents anti-Her2 et à la chimiothérapie. Enfin, les cancers du sein luminaux expriment les récepteurs hormonaux. Ces mêmes cancers du sein luminaux sont souvent divisés en deux sous-catégories : cancers du sein luminal A et B. Les cancers du sein de type luminal B définissent une sous-catégorie présentant un pronostic plus défavorable, en comparaison au sous-type luminal A. Cette définition est fondée sur une analyse « non supervisée » de technologies génomiques à haut débit. Des analyses bioinformatiques plus fines portant sur les voies moléculaires fonctionnelles ont permis de mettre en évidence que les sous-types luminal B présentaient un enrichissement en gènes impliqués dans la prolifération cellulaire [2]. Un travail important de ces dernières années a consisté à générer un test permettant de distinguer les cancers du sein de type luminal A et luminal B, soit un sous-type plus agressif.

Dans ce document, nous rapporterons les résultats obtenus avec les signatures génomiques de 1^{re} génération, ainsi qu'avec des outils d'immunomarquage. Enfin, nous discuterons l'apport potentiel de nouvelles approches pour évaluer l'agressivité tumorale.

Signatures multigéniques de risque de rechute

Il est actuellement admis que la plupart des signatures génomiques de 1^{re} génération ont surtout pour intérêt d'identifier *les cancers du sein RE+*, en fonction du pronostic. La signature multigénique la plus utilisée est le test *Oncotype DX*. Ce test évalue l'expression de 21 gènes [3]. Il a été rapporté comme étant pronostique dans 5 études rétrospectives, réalisées avec du matériel collecté dans le cadre d'études prospectives randomisées. L'ensemble des études testant Oncotype DX

regroupait plus de 6 000 échantillons. Il est actuellement admis que ce test a une valeur pronostique indiscutable. Certaines données préliminaires [4, 5] suggèrent qu'il pourrait également avoir une valeur prédictive de l'effet de la chimiothérapie adjuvante. Ces dernières données restent à démontrer dans des études de validation, testant notamment les chimiothérapies de 3^e génération. Au total, ce test a une valeur pronostique indiscutable (« validité clinique » selon les critères EGAPP – Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention). Il n'existe pas d'étude prospective à ce jour validant son utilité médicale selon les critères EGAPP. Cette preuve de l'utilité médicale sera mise en évidence dans l'étude TAILORx testant Oncotype DX de façon prospective, et dont les résultats sont attendus sous peu. Cette conclusion était celle de la conférence de consensus IMPAKT. D'autres conférences de consensus considèrent que ce test peut être utilisé en routine (NCCN – National Comprehensive Cancer Network). Dans l'attente de la preuve de l'utilité médicale, il paraît raisonnable de proposer ce test pour identifier des patientes de bon pronostic, en cas de difficulté de décision pour la chimiothérapie adjuvante (grade II, RE+, Her2- et N-) [6]. Ce test n'est pas remboursé en France, mais est largement utilisé aux États-Unis.

La deuxième signature multigénique la plus étudiée lors de ces dernières années est la signature *Mammaprint* (70 gènes) [7]. Cette signature contient 70 gènes. Sa valeur pronostique a été validée dans 15 articles, regroupant au total 2 440 patientes. Néanmoins, contrairement à Oncotype DX, aucune de ces études n'incluait de population issue d'un essai randomisé. Comme pour Oncotype DX, ce test a montré une valeur pronostique indiscutable dans des études rétrospectives. Un essai prospectif (MINDACT- Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy) a recruté 6 000 patientes et avait pour objectif de montrer l'utilité médicale du test [8]. Les 1ers résultats sont attendus dans 2 ans. À l'opposé d'Oncotype DX, il n'y a pas de preuve que Mammaprint ait une valeur prédictive de l'efficacité de la chimiothérapie. Au total, il est recommandé d'attendre les résultats de la validation prospective de l'essai MINDACT avant de prescrire ce test.

Quatre autres tests génomiques ont montré une valeur pronostique pour les patientes avec RE+. Le test *Mapquant* [9] et le *Breast Cancer Index* [10] évaluent l'agressivité tumorale sous la forme d'un grade génomique. Le test MapQuant est en cours de validation prospective dans une étude randomisée française menée par le Dr Brain et le groupe UNICANCER. Le test *PAM50* est particulièrement intéressant car il a été désigné spécifiquement pour identifier les tumeurs de

type luminal B [11]. Ce test a été étudié chez plus de 2 000 patientes de façon rétrospective. Il semble présenter des performances intéressantes pour la valeur pronostique, qui pourraient être supérieures à Oncotype DX et aux tests IHC. Enfin, le test *endopredict* est un test développé par la société Sividon [12]. Ce test est particulièrement intéressant car il a démontré de façon formelle une supériorité en comparaison aux tests d'immunohistochimie standards. Ce test a été validé de façon rétrospective dans deux essais randomisés. Cette validation regroupait un total de 2 666 échantillons. Ce test est réalisable par RT-PCR dans les centres hospitaliers, ce qui le différencie de nombreuses signatures, qui nécessitent une analyse centralisée dans des compagnies de biotechnologie.

Au total, les signatures dites de 1^{re} génération présentent des valeurs pronostiques indiscutables sur les études rétrospectives. Les trois grandes études prospectives permettront de valider Oncotype DX, Mammaprint et Mapquant. Dans l'attente de ces validations prospectives, Oncotype DX est largement utilisé aux États-Unis, compte tenu de sa robustesse. Néanmoins, ce test est actuellement exclusivement réservé aux patientes pour lesquelles les indications de chimiothérapie sont difficiles à prendre et, si possible, après information de la patiente de l'absence de preuve formelle d'utilité médicale.

Score immunohistochimie et agressivité tumorale

L'expression des *récepteurs à l'estrogène* et *Her2* sont deux marqueurs permettant une appréciation de l'agressivité tumorale. Ces deux marqueurs permettent une évaluation approximative des sous-classes tumorales. Plus récemment, des études de corrélation ont suggéré que le *Ki67* pouvait permettre de différencier les cancers de type luminal A et B. Néanmoins, dans ces études, les performances du *Ki67* pour identifier un sous-type étaient très modestes pour un test diagnostique, avec une sensibilité de 72 % (95 % CI = 59 % à 82 %) et une spécificité de 77 % (95 % CI = 67 % à 85 %) [13]. De multiples études rétrospectives ont étudié la valeur de *Ki67*. Ces études permettent aujourd'hui d'avoir une idée assez claire du potentiel de ce marqueur. L'ensemble des études montre de façon concordante que le *Ki67* a une valeur pronostique modeste lorsque sont analysés les cancers RE+/Her2/grade II [14]. Par ailleurs, ces études ne montrent pas de valeur prédictive du *Ki67* pour l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante [15, 16]. En effet, aucune étude ne retrouve un test d'interaction chimio *Ki67* statistiquement significatif [17]. Au total, le *Ki67*, indépendamment des problèmes analytiques

que pose le marqueur, semble devoir être utilisé avec une extrême précaution. Ce marqueur n'a pas été considéré comme un marqueur standard pour la pratique clinique par la conférence de consensus IMPAKT. Ce marqueur semble, à ce jour, devoir être réservé à des situations très précises, soit les cancers du sein < 2 cm, RE+ fort, RP+, Her2-négatif, grade II et sans envahissement ganglionnaire, et chez les patientes qui recevront une hormonothérapie optimale.

Les marqueurs RE, RP, Her2 et Ki67 sont actuellement intégrés dans des scores multiprotéines qui pourraient permettre d'améliorer les performances individuelles de chaque marqueur [18].

Nouvelles méthodes d'évaluation de l'agressivité tumorale

De nouveaux outils sont en train d'émerger qui pourraient permettre d'améliorer l'évaluation de l'agressivité tumorale. Tout d'abord, des études récentes suggèrent que l'évaluation de l'instabilité génomique pourrait permettre de prédire le risque de rechute. En effet, après des études portant sur des effectifs faibles, une large étude a permis de proposer une sous-classification moléculaire basée sur une analyse de type CGH array (technologie permettant de quantifier le nombre de copies de chaque gène) [19]. Cette analyse montre notamment que l'agressivité du cancer du sein peut être définie en fonction de l'instabilité génomique et du nombre de copies d'ADN.

L'analyse de l'activation des kinases pourrait également permettre une appréciation de l'agressivité tumorale [20]. À titre d'exemple, la phosphorylation de certaines kinases a été rapportée pour être pronostique dans le cancer du sein [21, 22].

Enfin, de plus en plus d'arguments suggèrent que l'évaluation de l'infiltration lymphocytaire pourrait permettre d'évaluer l'agressivité tumorale. À titre d'exemple, Loi *et al.* ont montré que l'infiltrat lymphocytaire était associé à un meilleur pronostic dans les cancers du sein triple négatif et Her2 [23]. Ces données sont également retrouvées dans les analyses génomiques à haut débit qui suggèrent que l'activation du système immunitaire prédit la rechute dans ces deux sous-types [24].

Conclusion

Les deux marqueurs les plus robustes de l'agressivité tumorale sont RE et Her2. Ces deux marqueurs seront complétés sous peu par des tests multigéniques permettant de séparer les cancers de type luminal A et B. Le Ki67, bien qu'associé à des tests statistiques significatifs, présente des performances modestes qui incitent à ne l'utiliser que dans des circonstances spéciales décrites dans le texte. Enfin, l'évaluation de l'infiltrat lymphocytaire, de l'instabilité génomique et de l'activation des kinases devrait permettre de compléter cet arsenal moléculaire dans les années à venir.

Références

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB *et al.* (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-52
2. Sotiriou C, Pusztai L (2009) Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360: 790-800
3. Paik S, Shak S, Tang G *et al.* (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-26
4. Paik S, Tang G, Shak S *et al.* (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 3726-34
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S *et al.* (2010) Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 11: 55-65
6. Engstrom PF, Bloom MG, Demetri GD *et al.* (2011) NCCN molecular testing white paper: effectiveness, efficiency, and reimbursement. *J Natl Compr Canc Netw* 9 (Suppl 6): S1-16
7. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al.* (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-6
8. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ (2008) Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 26: 729-35
9. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S *et al.* (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98: 262-72
10. Mathieu MC, Mazouni C, Kestly NC *et al.* (2012) Breast Cancer Index predicts pathological complete response and eligibility for breast conserving surgery in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 23: 2046-52
11. Parker JS, Mullins M, Cheang MC *et al.* (2009) Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 27: 1160-7
12. Filipits M, Rudaš M, Jakesz R *et al.* (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17: 6012-20

13. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al.* (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 736-50
14. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM *et al.* (2008) Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 26: 5569-75
15. Viale G, Regan MM, Mastropasqua MG *et al.* (2008) Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100: 207-12
16. Bartlett JM, Munro AF, Dunn JA *et al.* (2010) Predictive markers of anthracycline benefit: a prospectively planned analysis of the UK National Epirubicin Adjuvant Trial (NEAT/BR9601). *Lancet Oncol* 11: 266-74
17. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA (2010) Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174-83
18. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S *et al.* (2011) Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 4273-8
19. Curtis C, Shah SP, Chin SF *et al.* (2012) The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486: 346-52
20. Bianchini G, Wamoto T, Qi Y *et al.* (2009) Prognostic and therapeutic implications of kinase expression patterns in breast cancer. *Breast Cancer Symposium*: abstract 69
21. Rojo F, Gonzalez-Navarrete I, Bragado R *et al.* (2009) Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in human breast cancer independently predicts prognosis and is repressed by doxorubicin. *Clin Cancer Res* 15: 3530-9
22. Finetti P, Cervera N, Charafe-Jauffret E *et al.* (2008) Sixteen-kinase gene expression identifies luminal breast cancers with poor prognosis. *Cancer Res* 68: 767-76
23. Loi S, Michiels S, Lambrechts D *et al.* (2012) Tumor PIK3CA mutations, lymphocyte infiltration, and recurrence-free survival (RFS) in early breast cancer (BC): Results from the FinHER trial. *J Clin Oncol* 30
24. Desmedt C, Majaj S, Kheddoumi N *et al.* (2012) Characterization and clinical evaluation of CD10+ stroma cells in the breast cancer microenvironment. *Clin Cancer Res* 18: 1004-14

Analyse du ganglion sentinelle : vers de nouvelles techniques ?

Sentinel lymph node biopsy analysis: towards new approaches?

F. Penault-Llorca

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, apposition, coupes à congélation, immunohistochimie, OSNA®

Keywords: breast cancer sentinel lymph node, cytology, frozen sections, immunohistochemistry, OSNA®

Contexte

Environ 20 000 patientes par an sont susceptibles de bénéficier d'une biopsie du ganglion sentinelle (GS) en France (note de cadrage de la Haute Autorité de Santé de septembre 2011). Si l'immunohistochimie (IHC) est le gold standard de l'analyse histopathologique conventionnelle du ganglion sentinelle, il n'existe à ce jour pas de consensus sur la méthode d'évaluation du GS en peropératoire. On constate une grande disparité des pratiques entre les différents centres, le panel de technique comprend : l'analyse cytologique, la coupe congelée, l'analyse macroscopique, et plus récemment l'analyse en biologie moléculaire (OSNA®). À l'extrême, certains centres ont fait le choix de ne pas pratiquer d'analyse peropératoire au profit de l'analyse définitive plus fiable.

Quand le diagnostic d'envahissement ganglionnaire est connu en extemporané, macro- ou micrométastase, le curage axillaire complémentaire peut être réalisé dans le même temps opératoire (la patiente peut être réopérée mais uniquement

pour la question des marges d'exérèse). Lorsque l'envahissement axillaire est diagnostiqué sur l'analyse définitive, le curage axillaire complémentaire sera réalisé au cours d'une deuxième intervention, éventuellement complétée d'une reprise des marges d'exérèse.

Le taux moyen de réinterventions chirurgicales est de 10 à 17 % et pourrait donc concerner de 2 500 à 3 000 patientes par an. C'est pour cela qu'une réflexion est menée sur les avantages et les inconvénients des différentes méthodes de détection peropératoire afin de tenter de réduire notablement le nombre de réinterventions chirurgicales.

Que recherche-t-on lors de l'examen peropératoire du GS ?

D'éventuelles métastases qui vont être classées selon leur taille [1].

- Une micrométastase ganglionnaire est définie par la présence d'un foyer tumoral mesurant entre 0,2 et de 2 mm dans sa plus grande dimension et classée en pN1 (mi).
- Les foyers de plus petite taille (< 0,2 mm) ou cellules tumorales isolées (CTI) sont classés en pN0 (i+) s'ils sont vus grâce à l'IHC, ou (mol+) si la détection se fait par technique de PCR.
- Une macrométastase est définie par la présence d'un foyer tumoral mesurant plus de 2 mm dans sa plus grande dimension pN1 ou pN2.

Cette nouvelle classification TNM présente ainsi l'intérêt de classer la maladie métastatique minimale que l'on met en évidence depuis l'avènement du ganglion sentinelle. Cependant, la valeur pronostique de microfoyers métastatiques détectés uniquement par l'immunohistochimie (IHC) reste sujette à controverses.

Techniques « classiques » d'examen peropératoire du GS

Les méthodes « classiques » d'examen extemporané sont l'examen cytologique, par empreinte ou par grattage et l'examen histologique sur coupe en congélation, avec ou sans examen immunohistochimique (IHC).

L'examen cytologique est une technique rapide – 5 à 10 minutes –, peu coûteuse qui préserve le tissu lymphoïde.

L'examen histologique sur coupe en congélation est plus consommateur en temps (15 à 40 minutes si IHC). Il nécessite la congélation du ganglion, une

coupe au cryostat et une coloration rapide. La pratique des IHC en peropératoire est très peu courante en France.

Alors apposition ou coupes à congélation ?

La sensibilité des coupes à congélation est meilleure que celle des appositions (88,2 % contre 47,1 %) pour la détection des métastases vues en état histologique standard ou HES (et non en IHC) [2]. La méta-analyse de 2005 portant sur 31 études évaluant l'examen extemporané pour le GS, retrouve une sensibilité globale de 63 % pour la technique par empreinte dans la détection des macrométastases [3]. Le taux de faux négatifs de ces examens nécessitant une réintervention chirurgicale dans un deuxième temps varie de 9 à plus de 20 % (13 % dans le STIC GAS, 17 % dans l'expérience des grosses équipes françaises) selon les indications du GS et de la technique utilisée lors de l'examen extemporané (apposition ou coupes à congélation) et ensuite lors de l'examen définitif : coloration HES simple ou niveaux de coupes avec immunodétections (IHC) [4]. Les cas de faux négatifs sont essentiellement liés aux cas des micrométastases. L'examen extemporané histologique sur coupes en congélation permettrait de détecter des métastases de plus petite taille que l'examen cytologique mais est de réalisation plus longue (et donc plus coûteux).

La sensibilité de l'examen peropératoire augmenterait avec la taille de la tumeur, ceci pouvant être expliqué par le fait que les tumeurs les plus grandes sont associées à des métastases de taille plus importantes. Ainsi, le taux de curage axillaire immédiat est significativement plus bas pour les tumeurs de moins de 10 mm par rapport aux tumeurs supérieures à 10 mm (5 % *versus* 18 %), avec une différence qui était statistiquement significative [5]. Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology en 2005, concluent qu'entre des mains entraînées, la méthode d'extemporané par coupe en congélation était préférable avec une meilleure sensibilité que la cytologie [6].

Mais tout cela n'était pas complètement satisfaisant...

Au moins pour les chirurgiens..., mais aussi pour les pathologistes, la technique extemporanée est finalement d'une fiabilité limitée, elle est relativement longue (15 à 30 minutes), elle n'examine pas de façon exhaustive le GS, elle implique la présence du pathologiste lors de l'intervention chirurgicale alors qu'il ne réalise

(quasiment) plus d'extemporané sur la glande mammaire. Les progrès technologiques des dix dernières années ont permis de développer des techniques moléculaires adaptées à la détection rapide, peropératoire de métastases dans le GS. La technique Veridex[®] par RT-PCR, n'étant plus commercialisée, nous ne parlerons que de la méthode OSNA[®].

Méthode OSNA[®] (Sysmex) **(One Step Nucleic Acid Amplification)**

Principe

Dispositif médical d'amplification en une étape d'acides nucléiques, cette technique consiste à amplifier directement l'ARNm à partir des lysats tissulaires selon une méthode isothermique portant le nom de RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop Mediated Isothermal Amplification*). Elle a été mise au point pour automatiser le processus et indiquer quantitativement l'expression de l'ARNm spécifique de la cytokératine 19 (CK 19) en 30 minutes. Il ne s'agit pas d'une technique de RT-PCR, la réaction est automatisée directement à partir d'un lysat tissulaire. Pour développer cette technique, le taux d'expression de 50 ARNm marqueurs potentiels, normalement non exprimés dans les ganglions lymphatiques, a été évalué par QRT-PCR sur des ganglions histopathologiquement positifs ou négatifs.

L'ARNm de la cytokératine 19 a été identifié comme le meilleur marqueur car il est fortement exprimé dans les ganglions lymphatiques métastatiques et faiblement exprimés dans les ganglions sains [7]. Si la CK19 n'est pas exprimée au niveau mammaire, elle ne peut être détectée dans les ganglions métastatiques. Plus de 98 % des tumeurs du sein expriment la cytokératine 19 [8]. Le nombre de copies d'ARNm de la CK19 varie selon le type d'atteinte ganglionnaire.

Des seuils ont ainsi été établis [7] permettant une évaluation semi-quantitative du taux d'envahissement du ou des GS (tableau I) :

- négatif : pas de métastase ou cellules tumorales isolées ;
- positif + : correspondant aux micrométastases de 0, 2 à 2 mm ;
- positif ++ : correspondant aux macrométastases (plus de 2 mm) ;
- positif inhibition : issue de l'analyse de l'échantillon dilué. Ce résultat est à considérer comme positif mais ne peut discriminer une micrométastase d'une macrométastase.

Tableau I. Formulation des résultats d'OSNA®.

Résultat OSNA	Nb de copie par microL	Correspondance
Négatif	De 0 à 250	Négatif ou CTI
+	250-5 000	Micrométastase
++	> 5 000	Macrométastase
I+	Non quantifiable	Micro- ou macrométastases

Méthode

Les ganglions sont manipulés avec des gants et des instruments propres afin de limiter le risque de contamination avec des cellules cutanées, (porteuses de CK19 marqueur de cellule épithéliale) qui pourraient fausser le résultat.

Chaque ganglion est dégraissé, pesé puis coupé en lamelle de 2 mm d'épaisseur.

Les autres tranches de ganglion sont broyées et homogénéisées. 1 mL de lysat est conservé à – 80 comme matériel de sauvegarde. De façon optionnelle, la tranche centrale est conservée pour inclusion en bloc de paraffine et analyse histologique définitive, mais Sysmex recommande le conditionnement du ganglion en totalité pour éviter les biais d'allocation tissulaire (voir plus loin).

Deux échantillons sont préparés pour analyse (un échantillon pur et un échantillon dilué) puis placés dans l'automate qui procède à l'amplification et à la détection.

À l'issue d'une analyse durant au maximum 16 minutes, l'automate propose une réponse semi-quantitative : soit négatif, positif +, positif ++ et positif inhibition.

Un résultat « positif inhibition » est à considérer comme positif mais ne peut discriminer une micrométastase d'une macrométastase. Cela est lié à la présence dans l'échantillon (non purifié) étudié d'un inhibiteur de l'amplification qui négative faussement la réaction dans l'échantillon pur. La dilution par un facteur 10 permet de contrer la présence de cet inhibiteur et d'obtenir une amplification mais qui ne reflète pas réellement la quantité d'ARNm CK19 présent. Un logiciel est actuellement à l'étude pour permettre la quantification de ces échantillons.

Le temps moyen nécessaire à la procédure complète (préparation et analyse) est de 36 minutes en présence d'un GS : 36 minutes, 2 GS 44 minutes (départ du bloc opératoire, rendu du résultat), dont 20 à 25 minutes de temps machine.

Limites de la méthode OSNA®

Ce sont principalement :

- l'expression de la CK 19 limitée à 98 % des tumeurs mammaires ;
- la conservation tissulaire : doit-on ou non conserver une tranche de ganglion pour analyse histopathologique. Le débat reste entier ;
- les positifs par levée d'inhibition (5 % des cas).

Performances de la méthode OSNA®

Détaillées dans le tableau II, elles sont très satisfaisantes dans les études publiées, multicentriques pour la plupart, avec des taux de concordances après correction des biais d'allocation tissulaire de 91,8 à 98,5 % (moyenne de 96,1 %) avec la technique de référence. Les cas discordants restent rares. Dans toutes les études, les cas d'analyse discordante entre la biologie moléculaire et l'analyse conventionnelle sont le plus souvent expliqués par les biais d'allocation tissulaire et notamment pour les micrométastases. En effet, chaque ganglion sentinelle étant coupé en quatre tranches, une micrométastase peut se situer dans une seule tranche et de ce fait être identifiée seulement par une seule des deux techniques comparées ce qui explique que la concordance n'est pas de 100 %.

Au total

La connaissance du statut ganglionnaire en extemporanée permet la réalisation du curage axillaire complémentaire dans le même temps opératoire. Une récente revue de la littérature montre une meilleure sensibilité de la technique de biologie moléculaire par rapport aux différentes méthodes d'analyse extemporanée, notamment pour le diagnostic des micrométastases [16]. En outre, au regard du taux de concordance élevé avec l'IHC, certains auteurs proposent de supprimer l'analyse définitive conventionnelle, ce qui permettrait en outre d'alléger la tâche des anatomopathologistes déjà très sollicités et en sous-nombre. Il nous reste à statuer sur la nécessité ou non de conserver du tissu ganglionnaire pour analyse histopathologique complète. Ceci pourrait être solutionné par la réalisation d'étalements sur lame des cellules contenues sur le bistouri qui a servi à préparer les ganglions avant broyage.

Tableau II. Performances de la méthode OSNA® avant exclusion des cas de biais d'allocation tissulaire (*après analyse des discordances).

Étude	Type	Nb cas	Taux concordance (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Snook, 2011 [9]	Multicentrique	204 patients 412 ganglions	92 *95,9	84,6 *91,7	93,7 *96,9	—	—
Visser, 2008 [10]		346 ganglions	94,8 *96,8	95,3 *97,1	94,7 *95,3	—	—
Tsujimoto, 2007 [11]	Unicentrique	325 ganglions 101 patients	*98,8	*99,3	*95,6	—	—
Schem, 2007 [12]	Multicentrique	93 patients 343 ganglions	91,8 *95,5	98,1 *100	90,8 *93,4	—	—
Tamaki, 2009 Trial 1 [13]	Multicentrique	149 ganglions 36 patients	-	95	97,1	—	—
Tamaki, Trial 2 [13]	Multicentrique	551 ganglions 185 patients	92,9	87,5	94,1	—	—
Le Frère-Belda, 2011 [14]	Multicentrique	503 ganglions 233 patientes	— *96,5	80,9 *91,1	93,9 *97,2	65,4	97,2
Bernet, 2011 [15]	Multicentrique	174 ganglions Np patientes	*98,3	*97,1	*98,6		

Références

1. Singletary SE, Allred C, Ashley P *et al.* (2002) Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *Clin Oncol* 20: 3628-36
2. Mori M, Tada K, Ikenaga M *et al.* (2006) Frozen section is superior to imprint cytology for the intra-operative assessment of sentinel lymph node metastasis in stage I breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 4: 26
3. Tew, K., Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P (2005) Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 92: 1068-80
4. Zavagno G, Del Bianco P, Koussis H *et al.* (2008) Clinical impact of false-negative sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 34: 620-5
5. Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N *et al.* (2004) Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients--results of a large series. *J Surg Oncol* 85: 82-6
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* (2005) American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-20
7. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K *et al.* (2007) One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 13: 4807-16

8. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M *et al.* (2011) Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 64: 493-7
9. Snook KL, Loyer GT, Jackson PA *et al.* (2011) Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg* 98: 527-35
10. Visser M, Jiwa M, Horstman A *et al.* (2008) Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 122: 2562-7
11. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K *et al.* (2007) One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 13: 4807-16
12. Schem C, Maass N, Bauerschlag DO *et al.* (2009) One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch* 454: 203-10
13. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T *et al.* (2009) Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 15: 2879-84
14. Le Frere-Belda MA, Bats AS, Gillaizeau F *et al.* (2012) Diagnostic performance of one-step nucleic acid amplification for intraoperative sentinel node metastasis detection in breast cancer patients. *Int J Cancer* 130: 2377-86
15. Bernet L, Cano R, Martinez M *et al.* (2011) Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology* 58: 863-9
16. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI (2011) Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 98: 4-17

**Acquis et limites
en radiothérapie
et en oncologie médicale,
en situation non métastatique**

Vers une radiothérapie personnalisée ?

Towards a personalized radiotherapy?

C. Bourcier¹ et D. Azria²

Mots clés : radiothérapie, cancer du sein, personnalisation

Keywords : radiotherapy, breast cancer, personalization

Vers une optimisation de l'index thérapeutique de la radiothérapie des cancers du sein

L'effet différentiel, ou index thérapeutique, peut être optimisé par une efficacité antitumorale accrue, notamment selon une irradiation adaptée selon un profil de radiosensibilité et/ ou en proposant une combinaison radiothérapie – agents radiosensibilisants. Par ailleurs, l'index thérapeutique peut être optimisé par des stratégies visant à diminuer la survenue des effets secondaires radio-induits, notamment par une médecine personnalisée anti-fibrosante ciblant spécifiquement les voies de signalisation impliquées dans la genèse et/ou le maintien de la fibrose radio-induite [1], mais également en déterminant les patientes à haut risque d'effets secondaires [2-5].

1 Département d'oncologie radiothérapie, service radiothérapie A, Unité INSERM 10-30, Institut de cancérologie Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

2 Département d'oncologie radiothérapie, Université Montpellier I, Inserm U896, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

Outils biologiques : aide à la décision aux traitements locorégionaux – À la recherche d’une population à haut risque de récurrence locale ?

Le développement des outils biologiques dans le cancer du sein a permis d’individualiser et de classer différents sous-types pronostiques de cancer du sein. La classification moléculaire intrinsèque est certainement la plus largement utilisée de nos jours. Communément, trois grandes entités de cancer du sein ont été définies selon les travaux princeps de Sorlie et Perou : (i) « luminaux » ; (ii) surexprimant « Her2+++ » ; (iii) de phénotype basal. L’étude rétrospective de Voduc *et al.* [6] a évalué le risque de récurrence locorégionale (RLR) à partir de la classification moléculaire intrinsèque sur un nombre conséquent de patientes (> 2 900 patientes) et un long suivi médian (> 10 ans). Ce risque semble être plus élevé pour les patientes ayant un cancer du sein de phénotype basal (« triple-négatif ») ou surexprimant Her2 et semble survenir relativement précocement (3 premières années). Cependant, bien que cette cohorte rétrospective comporte plus de 2 900 patientes, le nombre d’événements (récurrence locale et récurrence régionale) reste relativement peu important.

La classification moléculaire intrinsèque ne permettant pas à ce jour de discriminer les patientes à haut risque de RLR de celles à faible risque de RLR, d’autres signatures génomiques ont été explorées telles que le Recurrence score (RS ; Oncotype DX, GenomicHealth Inc). Le risque de RLR des patientes ayant participé aux essais du NSABP B-14 et B-20 (suivi médian de 14 ans) et considérées comme « à faible risque de RLR » a été de nouveau analysé à partir du set de 21 gènes d’Oncotype DX. Cet outil moléculaire semble pouvoir discriminer celles qui seraient à plus haut risque de RLR (RS > 30 avec un risque à 10 ans estimé à 15,8 %) de celles qui seraient à faible risque de RLR (RS < 18 avec un risque à 10 ans estimé à 4,3 %) [7]. Ces nouvelles données demandent bien entendu à être validées prospectivement pour être appliquées au quotidien.

Outils biologiques : aide à la décision aux traitements locorégionaux ?

La radiosensibilité des cancers du sein de stade précoce a été récemment évaluée et est estimée entre 2,49 à 3,21 Gy pour la population suivante [8] : carcinome

canalaire infiltrant, pT1N0, de grade histopronostique I/II, exprimant des récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas l'oncoprotéine Her2). Ce profil de radiosensibilité est par conséquent plus sensible à la dose délivrée par fraction et peu sensible à la dose totale, *i.e.* plus sensibles à une irradiation hypofractionnée (soit de l'ensemble de la glande mammaire, soit partielle accélérée). À terme, l'optimisation thérapeutique devra prendre en compte les profils de radiosensibilité des cancers du sein afin de proposer aux patientes le schéma d'irradiation le plus adéquat.

Outils biologiques : vers une individualisation des patientes à haut risque de toxicités tardives

Le test d'apoptose radio-induite lymphocytaire (RILA) est un outil prédictif prometteur en vue d'identifier le risque de toxicité à l'échelle individuelle. Il s'agit d'un test facile de réalisation (un tube de sang hépariné de 5 mL), rapide et reproductible [9-11]. Ainsi, un taux bas d'apoptose lymphocytaire est significativement corrélé aux toxicités tardives de grade ≥ 2 [4-5]. Plus récemment, il a été démontré que les toxicités tardives radio-induites de grade ≥ 2 sont non seulement corrélées au faible taux d'apoptose radio-induite des lymphocytes CD8 mais également à un nombre de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) ≥ 4 , au sein des gènes ATM, TGFB1, XRCC1, XRCC3, SOD2 et RAD21 [4].

Conclusion

À terme, la prise en charge des cancers du sein devra prendre en compte à la fois les risques de récidives locorégionales et de toxicité tardive sévère grâce au développement des outils moléculaires pour initier un traitement par radiothérapie. De plus, il est essentiel de poursuivre le développement d'outils prédictifs de la réponse au traitement.

Références

1. Bourcier C, Monceau V, Bourhis J *et al.* (2011) Modulation pharmacologique des effets tardifs de l'irradiation. Pharmacological modulation of late radio-induced side effects. *Cancer Radiother* 15: 383-9
2. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ *et al.* (2004) Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 91: 1251-60

3. Azria D, Hennequin C (2009) Impact of radiotherapy modalities on local control and survival in adjuvant breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 13: 434-45
4. Azria D, Ozsahin M, Kramar A *et al.* (2008) Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 14: 6284-8
5. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S *et al.* (2005) CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity : a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 11 :7426-7433.
6. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S *et al.* (2010) Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28: 1684-91
7. Mamounas EP, Tang G, Fisher B *et al.* (2010) Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer : results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 28: 1677-83
8. Qi XS, White J, Li XA (2011) Is alpha/beta for breast cancer really low? *Radiother Oncol* 100: 282-8
9. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y *et al.* (1997) Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 429-40
10. Crompton NE, Shi YQ, Emery GC *et al.* (2001) Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 547-54
11. Slonina D, Gasinska A (1997) Intrinsic radiosensitivity of healthy donors and cancer patients as determined by the lymphocyte micronucleus assay. *Int J Radiat Biol* 72: 693-701

Critères de choix d'une chimiothérapie néoadjuvante

Selection criterions of neoadjuvant chemotherapy

J. Gligorov, A. Fajac, M. Antoine, K. Kerrou, I. Thomassin,
R. Rouzier, J.-P. Lotz, J.-F. Bernaudin et S. Uzan

Mots clés : chimiothérapie néoadjuvante, critères de choix

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, selection criterions

Principes de la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein

Différentes conférences de consensus et recommandations nationales et internationales ont tenté de définir les indications des traitements néoadjuvants des cancers du sein [1-4]. Nous aborderons ici essentiellement les indications et modalités de ces traitements en excluant une partie de la question des traitements antihormonaux néoadjuvants pour lesquels à ce jour le niveau de preuve d'intérêt reste moindre malgré un intérêt en recherche [1-3] clinique [5]. Les dernières recommandations pour la pratique clinique de Nice Sain-Paul-de-Vence ont permis d'établir trois indications qui sont [6] :

- les tumeurs initialement inopérables d'emblée d'un point de vue carcinologique ;
- les tumeurs initialement opérables mais non accessibles à un traitement chirurgical conservateur d'emblée ;
- l'utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux.

*Tumeurs initialement inopérables d'emblée
d'un point de vue carcinologique
(T4 [cancers inflammatoires et non inflammatoires] et/ou N2)*

Elles représentent entre 5 % et 10 % des cancers du sein au moment du diagnostic initial. Le traitement néoadjuvant est alors proposé pour rendre possible une chirurgie carcinologique à la suite consistant dans la très grande majorité des cas en une mastectomie avec curage axillaire. L'approche néoadjuvante impacte la survie des patientes en rendant l'exérèse carcinologique possible mais aucun essai de phase III n'a été à ce jour proposé pour valider cette indication qui est considérée comme un standard sur les données d'essais de phase II [1, 7]. Par ailleurs, le pronostic des cancers du sein inflammatoire a ainsi rejoint celui des cancers localement avancés [8].

*Tumeurs initialement opérables mais non accessibles
à un traitement chirurgical conservateur d'emblée*

L'appréciation de l'indication d'une mastectomie est multifactorielle et chirurgical-dépendante. Hormis les tumeurs histologiquement prouvées multicentriques ou celles infiltrant plus de deux quadrants mammaires, une chirurgie conservatrice peut théoriquement s'envisager sous couvert d'obtenir des marges histologiquement saines. Par ailleurs, la prise en charge des tumeurs volumineuses ou multifocales est techniquement difficile non pas pour l'exérèse mais pour le remodelage glandulaire, c'est-à-dire l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant. Cette dualité est parfaitement illustrée par les critères d'inclusion des essais de phase III où sont mélangées très souvent des tumeurs allant de T1 à T3. Classiquement, une taille supérieure à 3 cm reste une indication de mastectomie et le critère d'inclusion des patientes dans la majorité des essais cliniques de phase III, même si les recommandations internationales admettent que toute patiente ayant une indication de chimiothérapie adjuvante est potentiellement candidate à une chimiothérapie néoadjuvante s'il existe un doute quant à la possibilité de réaliser un geste chirurgical premier conservateur [1]. On comprend donc qu'il puisse y avoir au sein de cette indication de traitement néoadjuvant des motivations d'ordre oncologique et des motivations d'ordre esthétique. Pour les premières, le facteur limitant la chirurgie conservatrice est essentiellement lié à la taille tumorale et pour le second à la taille du sein et le rapport volume du sein/volume de la tumeur [1, 6].

Utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux

Si l'approche néoadjuvante a historiquement permis d'optimiser la prise en charge carcinologique et esthétique des cancers du sein volumineux et/ou localement avancés, elle a également permis d'améliorer l'impact thérapeutique des traitements systémiques. En effet, même si à ce jour il n'est pas démontré (en dehors des cancers carcinologiquement inopérables d'emblée) qu'une approche néoadjuvante ait modifié la survie d'une population particulière de cancers du sein, il est démontré qu'elle n'a pas non plus d'effet délétère permettant son utilisation à des fins de recherche, même en l'absence d'indications carcinologiques et/ou à visée esthétique. L'analyse rétrospective des bases de données concernant les études néoadjuvantes a permis aujourd'hui de mieux identifier les populations sensibles aux thérapeutiques systémiques [9], ainsi que l'impact de ces thérapeutiques sur le taux de conservation mammaire [10] et le devenir de la maladie *via* l'obtention d'une réponse complète histologique. Cette approche s'est donc révélée être un outil prédictif et pronostique essentiel [11], particulièrement utile dans les approches de recherche clinique [1, 6] voire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [12], allant même pour certaines remettre en question l'approche adjuvante sans approche néoadjuvante [13, 14].

Force est d'ailleurs de constater que tant dans le domaine des traitements antiHER2 que dans celui des traitements antihormonaux, l'évaluation de l'efficacité de nouveaux médicaments est passée par une phase de développement parallèle en situation métastatique et néoadjuvante avant la mise en place des essais en situation adjuvante. Il s'agit du cas de l'évérolimus en association avec le létrozole [15] et du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docetaxel [16].

Agents utilisés

Sont exclus de ce chapitre les traitements antihormonaux néoadjuvants.

L'évolution des modalités de la chimiothérapie néoadjuvante a suivi trois étapes majeures.

Une première étape consista à comparer et valider le fait que cette approche n'était pas moins efficace que la chimiothérapie adjuvante. Cette première étape a également permis de suggérer que l'obtention d'une réponse complète histologique

(pCR) puisse être un *surrogate marker* de l'efficacité au long cours des schémas de traitements utilisés puisqu'il était fortement suggéré un lien entre pCR et survie [17, 18].

La seconde étape a consisté en l'exploration de différents schémas de chimiothérapie permettant d'optimiser les modalités d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'étape la plus récente consista à intégrer les thérapies ciblées antiHER2 en situation néoadjuvante associées ou non à la chimiothérapie néoadjuvante « classique ».

Les équipes françaises [19, 20] et italiennes [21] furent les premières à démontrer la possibilité de transformer une indication initiale de mastectomie en chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante. Lors de la première étape, plusieurs essais randomisés de phase III ont comparé une chirurgie première suivie d'un traitement adjuvant contre une chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie (tableau I). Ces essais avaient pour objectif d'évaluer l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la réduction du taux de mastectomies qui était donc souvent l'objectif principal des études.

L'essai randomisé le plus pur est celui de l'Institut Bergonié [22] qui explorait la place du traitement néoadjuvant uniquement pour des tumeurs relevant initialement d'une mastectomie. L'essai B-18 du NSABP a été le premier grand essai randomisé de phase III à évaluer chez plus de 1 000 patientes ces deux approches. Il a permis de conclure à un taux de réponse clinique de 80 % après une chimiothérapie néoadjuvante qui comportait alors du cyclophosphamide et des anthracyclines [23].

La méta-analyse de Mauri, publiée en 2005, regroupe 4 000 femmes ayant participé à 9 essais prospectifs comparant chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante. Elle montre qu'il n'y a pas de différence en termes de survie globale (SG) (HR = 1,00, IC95 = 0,90-1,12) ni en termes de survie sans rechute métastatique (SSRM) entre les deux modalités thérapeutiques [24]. Plus récemment, Micog *et al.* [25] ont conduit une même analyse de la littérature regroupant 5500 patientes ayant participé à 14 études randomisées. La SG est identique dans les deux groupes (HR = 0,98 ; IC95 = 0,87-1,09). Le taux de mastectomies est significativement inférieur dans le groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (RR = 0,71 ; IC95 = 0,67-0,75), sans que cela impacte la survie sans récurrence locorégionale (SSRLR) (HR = 1,21 ; IC95 = 0,92-1,37), dans la mesure où l'on exclut de l'analyse les patientes qui n'ont pas reçu un traitement locorégional complet (chirurgie + radiothérapie).

En dehors des conclusions sur les taux de conservation mammaire, certaines de ces études ont retrouvé rétrospectivement un lien entre la qualité de la réponse histologique de la maladie (au niveau du sein et/ou des ganglions axillaires) après traitement néoadjuvant et la survie (sans rechute et/ou globale) [17, 31-36]. La qualité de la réponse histologique permettrait donc de disposer d'un paramètre pronostique supplémentaire et d'une évaluation de l'impact des chimiothérapies sur la survie dans une approche néoadjuvante, en émettant toutefois comme réserve que la définition de cette réponse histologique complète était parfois très différente d'une étude à l'autre, ce qui sera revu ultérieurement.

La seconde étape a consisté à comparer différents régimes et différentes stratégies de chimiothérapies néoadjuvantes dans des essais de phase III avec comme objectif principal le taux de pCR. La plupart des études concluent en fait à une amélioration de la pCR avec les nouveaux schémas de chimiothérapie intégrant les taxanes, plutôt administrés selon un schéma séquentiel et plutôt dans des populations déjà chimio-sensibles comme les cancers non hormono-dépendants et HER2 positifs (tableaux II et III). Ces données ont permis de générer des hypothèses de travail en ce qui concerne la sélection des populations sensibles à un traitement néoadjuvant [9, 37, 38] et celles qu'il fallait possiblement écarter de cette approche [1-3].

Toutefois, même si toutes ses études posent en théorie la question similaire de l'optimisation du traitement, elles sont très difficilement comparables les unes aux autres puisque :

- les modalités d'administration des taxanes sont différentes (concomitantes ou séquentielles, toutes les 3 semaines ou hebdomadaires) ;
- il existe des différences importantes de dose-intensité des anthracyclines, du cyclophosphamide, des taxanes ;
- il existe également des différences de durée de traitement entre les bras des études.

Au total, même s'il existe indiscutablement une amélioration de la pCR avec ces nouveaux schémas comparés aux anciens, peu d'études ont permis d'établir que la différence de taux de pCR était surtout due à l'adjonction d'une chimiothérapie au mécanisme d'action différent plutôt qu'à l'allongement de la durée d'un traitement dans une population sensible à la chimiothérapie. Seule l'étude du groupe d'Aberdeen a permis d'établir que non seulement l'adjonction de 4 cycles de docétaxel après 4 cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante comportant des anthracyclines permettait d'augmenter le taux de réponse complète histologique

Tableau I. Essais de phase III de chirurgie première *versus* chimiothérapie néoadjuvante.

	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR	Tx CC (%)	Tx RL (%)	SG (%)	Recul médian
Institut Bergonié [22]	272	T > 3 cm	EVM-MTV	ND	0/63	32 vs 20 vs 22 NS	68 vs 64 NS	124 mois
Institut Curie [26]	390	T2-3 Preméno.	FAC x4	ND	77/82	27 NS	65 vs 60 NS	105 mois
Royal Marsden Hospital [27]	293	T0-4 N0-1	MMM	7 %	78/90 <i>p</i> < 0,003	3 NS	63 vs 70 NS	10 ans
NSABP B18 [23, 28]	1 493	T1-3	ACx4	13 %	60/68	20 vs 18 NS	55 vs 55 NS	16 ans
EORTC 10902 [29]	698	T1-3	FEC60 x4	4 %	26/40	10 vs 9,4 NS	82 vs 84 NS	5 ans
ECTO [30]	1 355	T > 2 cm	AT-CMF	20 %	34/63 <i>p</i> < 0,001	6 vs 7 NS	84 NS	76 mois

pCR : réponse complète histologique, Tx CC : taux de conservation chirurgicale, TxRL : taux de rechute locale, SG : survie globale, EVM : épirubicine, vincristine, méthotrexate, MTV : mitomycine, vindésine, thiotépa, FAC : 5-fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, MMM : mitoxantrone, mitomycine, méthotrexate, AC : doxorubicine, cyclophosphamide, FEC60 : 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide, AT : doxorubicine, paclitaxel, cmf : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile.

mais surtout que c'est au sein de la population des patientes répondeuses cliniquement à ce premier traitement que l'amplitude du bénéfice du docétaxel était la plus grande, comme si l'efficacité à un premier traitement prédisait l'efficacité au second et inversement [39, 40] et que la poursuite des anthracyclines dans une population sensible était moins efficace que le passage à un traitement par docétaxel.

L'étude Gepartrio qui a inclus des patientes présentant des cancers à différents stades a exploré dans le sous-groupe des patientes ayant des cancers inflammatoires et localement avancés l'impact d'une nouvelle stratégie néoadjuvante comparée à la poursuite de la même en cas de non réponse clinique après deux cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante comportant du docétaxel de la doxorubicine et du cyclophosphamide. Cette étude ne retrouve pas non plus d'impact d'un changement stratégique dans cette population [41].

Ces essais successifs ont permis de confirmer notamment dans la population HER2 :

- que la population HER2 bénéficiait plus de la chimiothérapie néoadjuvante en termes de pCR ;
- que par ailleurs l'adjonction d'un traitement antiHER2 à la chimiothérapie améliore le taux de pCR ;
- qu'actuellement la double inhibition HER2 améliore encore le taux de pCR ;
- qu'il semble que le trastuzumab reste le traitement de référence antiHER2 même si sa combinaison avec d'autres traitements ciblés est prometteuse [16].

En résumé, les résultats des essais thérapeutiques en situation néoadjuvante de ces trente dernières années ainsi que l'évolution des stratégies thérapeutiques permettent à ce jour de retenir qu'une chimiothérapie de référence en situation néoadjuvante est une poly-chimiothérapie comportant des anthracyclines et des taxanes plutôt selon un schéma séquentiel. Un traitement antiHER2 en association aux taxanes permet par ailleurs d'améliorer l'efficacité dans la population HER2 positive. L'évaluation de l'action des traitements néoadjuvants est successivement passée d'un objectif carcinologique qui était de rendre opérable des patientes qui ne l'étaient pas à un objectif esthétique consistant à faciliter la conservation mammaire et finalement à un objectif pronostique en essayant d'augmenter le taux de réponse complète histologique corrélé à la survie dans au moins deux populations que sont les cancers du sein triple négatifs [42] et les cancers du sein HER2 positifs [43]. Ceci a été récemment démontré à partir de la base de donnée des études du groupe allemand AGO [44] et les autorités

Tableau II. Principaux essais de phase II-III comparant deux schémas différents de chimiothérapie néoadjuvante.

	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR (%)	Tx CC (%)	Tx RL (%)	SG (%)	Recul médian
NSABP B27 [46, 47]	2411	T1c - 3	AC/AC-D/AC puis D	14/26 $p < 0,001$	62/63	8,5/4,7 5,5	75 75 NS	78 mois
Aberdeen [39, 40, 48]	162	T > 3 cm ou N2	CVAP suivi de CVAP ou D	16/34 $p = 0,03$	48/67	NR	78/97 $p = 0,05$	60 mois
MD Anderson [49]	174	T1-3	FAC/P	8/17 $p = 0,11$	40/53 $p = 0,3$	NR	NR	23 mois
SICOG [50, 51]	200	T3-4	CddpEP - EP	22/14 $p = 0,02$	24/15	NS	82/69 $p = 0,07$	74 mois
ACCOG [52]	363	T > 3 cm	AC/AD	24/21 NS	24/27	NR	84/86	32 mois
EORTC-NCIC-SAKK [53]	448	T4 et/ou N2,N3	FEC / EC (DD)	14/10 NS	NR	NR	53/51	66 mois
AGO [54]	567	T > 3 cm	4EP/6IDD	10/18 $p = 0,008$	54/63 $p = 0,04$	NR	77/83 $p = 0,041$	55 mois
TOPIC [55]	426	T > 3 cm	AC/ECddpF	16/16 NS	63/66 $p = 0,19$	NR	74/82 $p = 0,18$	60 mois
GEPAR DUO [56]	915	T2-3 N0-2	AC-D/AD (DD)	14,3/7 $p < 0,001$	63/58 $p = 0,05$	NR	NS mais tendance	64 mois
GEPAR TRIO [41, 57]	2090	T2-T4 N0-N2	DAC puis en fonction de la réponse clinique DAC/ViCa	NS	NR	NR	NR	NR
GEPAR QUATTRO [58, 59]	1509	T1c-T4	EC-D/ EC-DCa/ EC-D-Ca (Tzb si HER2+)	22,3/19,5/22,3 NS	NS	NR	NR	NR

pCR : réponse complète histologique, Tx CC : taux de conservation chirurgicale, TxRL : taux de recrute locale, SG : survie globale, NR : non rapporté NS : non significatif, AC : doxorubicine, cyclophosphamide, D : CVAP : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone, D : docétaxel, FAC : 5fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, P : paclitaxel ; CddpET : cisplatine, épirubicine, paclitaxel, EP : épirubicine, paclitaxel, AD : doxorubicine, docétaxel, IDD : schéma dose-intensité comportant épirubicine et paclitaxel avec G-CSF, ECddpF : épirubicine, cisplatine, 5fluorouracile, EC : épirubicine, cyclophosphamide, Ca : capécitabine, Tzb : trastuzumab, ViCa : vinorelbine, capécitabine, DD : dose densité.

de régulation américaines ont évoqué la possibilité d'enregistrer de nouveaux traitements à partir de résultats d'essais en situation néoadjuvante [45].

Tableau III. Protocoles de chimiothérapie dans les cancers du sein HER2 positifs. Principaux essais explorant l'impact des traitements antiHER2 ou les stratégies d'association avec la chimiothérapie sur le taux de pCR.

	Phase	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR (%)
Essais explorant l'adjonction de trastuzumab à une chimiothérapie classique comportant des anthracyclines					
MD Anderson [60]	II rand.	64	T1- 4	P-FEC / P+Tzb-FEC+Tzb	26 60*
Shimizu <i>et al.</i> [61]	II rand.	125	T1-4	EC-wkP / EC-wkP+Tzb	24 50
Pierga <i>et al.</i> [62]	II	120	T1-4	EC-D / EC-D+Tzb	19 26
Noah [63]	III	235	T1-4	AP-P-CMF / AP+Tzb-P+Tzb- CMF+Tzb	19 38*
Geparquattro [64]	III	445	T1-4	EC+Tzb-D(+/-Ca) / EC+Tzb-D(+/- Ca)+Tzb	16 32*
Geparquinto [65]	III	620	T1-4	EC+Tzb-D+Tzb / EC+Lp-D+Lp	31* 22
Essais explorant l'adjonction de trastuzumab à une chimiothérapie ne comportant pas d'anthracyclines					
Guiu <i>et al.</i> [66]	II	69	T1-4	D(+/-Cbcd)+Tzb	39
Harris <i>et al.</i> [67]	II	40	T3-4	Vi+Tzb	20
Wildiers <i>et al.</i> [68]	II	50	T4 N2-3	DCa+Tzb	40
Essais explorant la double inhibition HER2					
NEOALTTO [69]	III	455	T2-4	wkP+Lp wkP+Tzb wkP+Tzb+Lp	20 28 47*
NEOSPHERE [70]	II	417	T2-T4	D+Tzb D+Pzb D+Tzb+Pzb Tzb+Pzb	29 24 46* 17*

* : différence statistiquement significative avec le bras de référence, pCR : réponse complète histologique, Tzb : trastuzumab ; Lp : lapatinib ; Pzb : pertuzumab, P : paclitaxel ; wkP : paclitaxel hebdomadaire ; D : docétaxel ; Vi : vinorelbine ; Ca ; capécitabine ; Cbdc : carboplatine ; cmF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5fluorouracile ; EC : épirubicine, cyclophosphamide, FEC 5fluorouracile, épriuricine, cyclophosphamide.

Évaluation de l'action

Les modalités d'évaluation des traitements néoadjuvants dépendent des objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante.

- Si l'objectif est celui de rendre la tumeur accessible à un traitement chirurgical carcinologique alors l'évaluation portera sur la réduction tumorale et la possibilité de réaliser un traitement chirurgical.
- Si l'objectif est celui d'éviter une mastectomie, alors l'évaluation portera également avant tout sur la réduction tumorale mais en précisant les possibilités de réaliser un traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante.
- Si l'objectif est d'améliorer le pronostic de la maladie en sélectionnant des populations sensibles aux traitements alors l'évaluation portera sur le taux de pCR puisqu'il est corrélé à la probabilité de guérison *via* la survie sans récurrence et la survie globale.

Par ailleurs, s'il n'est pas démontré à ce jour de différence de survie entre stratégie néoadjuvante et adjuvante pour les tumeurs opérables d'emblée, il est essentiel de s'assurer de l'absence de progression tumorale sous traitement.

On conçoit donc que les informations fournies par l'approche néoadjuvante permettent d'établir :

- les critères prédictifs de réponse en fonction des critères initiaux de la tumeur et/ou de la patiente ;
- le pronostic de la maladie après chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie en fonction du résidu tumoral après traitement et potentiellement de la tumeur initiale.

L'évaluation de l'action de la chimiothérapie néoadjuvante est classiquement réalisée pendant le traitement utilisant l'examen clinique et des moyens d'imagerie. Toutefois, l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante est jugée par l'analyse anatomopathologique du résidu tumoral *via* le taux de pCR.

Suivi de la réponse sous traitement

L'intérêt théorique de pouvoir prédire la qualité de la réponse finale serait de modifier la stratégie thérapeutique dès la fin de la première cure (modification du protocole de chimiothérapie néoadjuvante ou intervention chirurgicale immédiate). Cependant, il faut pondérer l'intérêt de cette évaluation car la plupart des schémas de chimiothérapie sont de type séquentiel, la réponse n'étant évaluée

qu'à la fin des deux phases et il n'existe que peu de preuves d'un niveau suffisant indiquant l'intérêt de modifier le protocole en cas de maladie peu réactive afin d'améliorer le taux de pCR [40, 41].

L'examen clinique reste essentiel [31]. L'étude Geparduo a cependant permis de montrer les limites de ce dernier en ce qui concerne sa sensibilité et sa corrélation à la réponse histologique [71].

L'imagerie a donc toute sa place. La mammographie a une sensibilité supérieure à l'examen clinique, mais avec un taux de faux positifs souvent plus important. Cette évaluation est fiable si, sur la mammographie initiale, il existe une masse (avec des contours clairement définis sur au minimum 50 % de la surface) et/ou des microcalcifications associées. Cependant, la persistance de microcalcifications sur l'examen final ne préjuge pas de la persistance de lésions résiduelles. L'évaluation n'est pas fiable en cas de distorsion architecturale ou de masse à contours masqués sur plus de 50 % de la circonférence [72]. L'échographie mammaire présente également des résultats controversés. La meilleure corrélation est obtenue lorsque la lésion est hypoéchogène par rapport aux tissus adjacents (aspect fréquent dans les seins denses en mammographie), ce qui rend les deux examens très complémentaires. L'échographie est peu fiable pour estimer les réponses fragmentées notamment si les lésions mesurent moins de 7 mm [73]. L'apport du doppler couleur semble intéressant puisqu'il augmenterait la sensibilité et la valeur prédictive négative lors de l'évaluation finale mais avec comme limite la faible reproductibilité de la technique.

Les études publiées et colligées dans le travail récent de l'EUSOMA confirment toutes la supériorité de l'IRM pour évaluer la réponse thérapeutique comparativement à l'examen clinique ou au bilan conventionnel mammo-échographique [74]. Les modes de réponse en IRM sont de trois types : absence de rehaussement, diminution concentrique de taille du rehaussement initial ou aspect fragmenté de la réponse avec présence en lieu et place de la lésion primaire de rehaussements multiples souvent de petite taille. Dans ce dernier cas, l'évaluation de la taille résiduelle est peu fiable et ce type de réponse doit inciter fortement à la réalisation d'un geste radical. Par ailleurs, l'aspect morphologique de la lésion initiale peut apporter des éléments pronostiques en faveur d'une réponse comme une masse de grande taille présentant un hyper-signal central en pondération T2 (évocateur de nécrose) ou un rehaussement en masse homogène. En revanche, la présence d'un rehaussement multinodulaire ou une prise de contraste « non-masse » auront statistiquement moins de chance d'évoluer vers une pCR sous traitement [75].

La diminution de plus de 30 % de la taille tumorale (selon les critères RECIST) après le premier cycle de chimiothérapie néoadjuvante est un argument en faveur de l'obtention d'une pCR [76]. Pour Partridge *et al.*, le volume tumoral (calculé en délimitant le rehaussement sur chaque coupe et en sommant le nombre de pixels obtenus par coupe) est un élément plus prédictif que l'estimation sur 2 dimensions de la taille tumorale (critères OMS) [77]. L'absence de réponse après un ou deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante est un élément fiable surtout pour définir les patientes mauvaises répondeuses (mais l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle le font aussi très bien) comme l'a montré l'équipe de Loo *et al.* sur 54 patientes où une diminution de moins de 25 % après 2 cycles prédisait l'absence de réponse complète dans 95 % des cas [78].

Il existe également dans plus de 80 % des cas une corrélation entre l'intensité du rehaussement initial et le volume tumoral résiduel [79]. Une étude récente a montré que l'IRM de diffusion (sans injection de produit de contraste) permettait de détecter de manière aussi sensible que l'examen injecté la présence d'un reliquat tumoral (96 % *versus* 89 %) [80]. En revanche, la quasi-totalité des travaux sont en accord pour considérer que le coefficient de diffusion apparent (ADC) n'est pas un élément permettant, avant la mise en place de la chimiothérapie néoadjuvante, de faire un tri entre les patientes potentiellement répondeuses ou non [80, 81].

Enfin, l'imagerie métabolique par scintigraphie au 18-FDG semble également intéressante en ce qui concerne l'évaluation précoce de la réponse au traitement. Cette technique permet tout d'abord une meilleure stadification de la maladie initiale permettant de mieux détecter les maladies métastatiques non diagnostiquées par les techniques standard [82]. La scintigraphie au 18-FDG et son évolution après traitement avant le second [83] ou le troisième cycle [84, 85] semblent prédictives de la réponse sous traitement et corrélées à la pCR comme le retrouvent les données d'une méta-analyse récente reprenant les données de 19 essais ayant étudié chez 920 patientes le lien entre la variation de SUV sous chimiothérapie néoadjuvante et la réponse complète histologique [86]. Les auteurs retrouvent pour cet examen une sensibilité de 84 % (IC 95 %, 78-88 %), une spécificité de 66 % (IC 95 %, 62-70 %), une valeur prédictive positive de 50 % (IC 95 %, 44-55 %) et une valeur prédictive négative de 91 % (IC 95 %, 87-94 %). Par ailleurs, il semble qu'une étude de la décroissance précoce (après un ou deux cycles) du SUV soit plus intéressante en termes de prédiction de réponse qu'une évaluation retardée (précision de 76 % *vs* 65 %, $p = 0,001$). La TEP-TDM au 18-FDG semble donc même supérieure à l'imagerie mammaire classique et

l'évaluation précoce de la réponse pourrait permettre à l'avenir non seulement de prédire les tumeurs sensibles au traitement avec une probabilité élevée de pCR mais encore plus d'identifier les tumeurs peu sensibles permettant d'envisager des stratégies thérapeutiques, avec d'autres classes thérapeutiques, notamment dans les essais de thérapies ciblées [83, 84, 87, 88].

Par ailleurs, l'imagerie métabolique semble également corrélée aux caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur mammaire qui sont également des paramètres prédictifs de réponse tumorale [89, 90].

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont permis d'identifier des sous-groupes tumoraux au sein desquels la sensibilité à une chimiothérapie, notamment néoadjuvante, est différente [91]. En effet, il semble que les populations triples négatives et HER2 positives soient les plus sensibles à un traitement par chimiothérapie [92], par ailleurs, en dehors du type moléculaire, les cancers de grade élevé, non hormonodépendants, HER2 positifs, proliférants et plutôt de petite taille chez une patiente jeune ont plus de probabilité de répondre à une chimiothérapie que les autres [9, 37, 93-95].

Évaluation de la réponse complète histologique

Le taux de pCR est très variable entre les études s'établissant de 4 à 30 % en fonction du type de tumeurs initiales (cancer opérable d'emblée ou non), des cytotoxiques utilisés, de la finesse de l'analyse histologique (coupe de 0,5 ou 1 mm) et de la notion de réponse axillaire associée ou non. Toutefois, il est essentiel de noter que la définition même de pCR peut différer d'une étude à l'autre comme il est rappelé dans le tableau IV et la valeur pronostique de la pCR est surtout liée à l'absence de résidu tumoral invasif tant au niveau de la tumeur mammaire que des ganglions axillaires du curage.

Bénéfices et intérêts

Si l'on devait au final résumer les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante, il faudrait noter dans l'ordre :

- la possibilité de réaliser un traitement locorégional carcinologique et curatif chez des patientes présentant un cancer localement avancé et/ou inflammatoire ;
- la possibilité d'avoir un traitement chirurgical conservateur en cas de cancer volumineux ;

- la possibilité d'avoir une évaluation prédictive et pronostique d'un traitement systémique en situation non métastatique en étudiant le taux de réponse complète histologique et ainsi explorer les hypothèses biologiques de sensibilité ou résistance aux traitements administrés.

Tableau IV (partie 1). Évaluation de l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante *via* le taux de pCR.

	Réponse complète histologique pCR et impact pronostique démontré	Absence de réponse complète histologique
Aberdeen	– Grade 5 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires situé à l'endroit où la tumeur était initialement présente Impact pronostique sur la SSM et la SG	– Grade 1 : altérations cellulaires tumorales sans diminution de taille – Grade 2 : diminution mineure du nombre de cellules invasives avec cellularité tumorale active toujours présente – Grade 3 : réduction modérée de la cellularité tumorale allant jusqu'à 90 % – Grade 4 : disparition quasi complète de l'activité tumorale invasive avec persistance de quelques « clusters »
AJCC	Stade 0 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires.	Stade I à III : stadification en fonction de la classification pTpN après CNA et classement en stades Le pTpN après traitement néoadjuvant est dénommé yTyN
Chevallier	Classe 1 : Disparition de toute tumeur invasive et <i>in situ</i> dans le sein et les ganglions	– Classe 2 : présence de résidu <i>in situ</i> dans le sein sans autre cancer invasif dans le sein ou les ganglions – Classe 3 : présence d'un résidu tumoral invasif avec altération stromale (sclérose ou fibrose) – Classe 4 : pas ou peu de modification du cancer invasif
EORTC	Absence de résidu tumoral dans le sein et les ganglions Impact pronostique sur la SG	Tumeur résiduelle
German Breast Group	– Grade 5 : Aucun résidu tumoral viable (invasif ou non invasif) dans le sein et les ganglions. – Grade 4 : Pas de résidu tumoral viable dans le sein mais présence de ganglions envahis Impact sur la SSM et la SG	– Grade 3 : résidu tumoral viable non invasif dans le sein uniquement – Grade 2 : un ou plusieurs résidus tumoraux viables dans le sein ≤ 5 mm – Grade 0-1 : autres situations
Institut Curie (Pierga)	Absence de résidu tumoral invasif dans le sein et les ganglions Impact pronostique sur la SSM et la SG	Tumeur résiduelle

Tableau IV (partie 2). Évaluation de l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante *via* le taux de pCR.

	Réponse complète histologique pCR et impact pronostique démontré	Absence de réponse complète histologique
M.D. Anderson	Absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires. La présence d'un carcinome <i>in situ</i> ne modifie pas la classification Impact pronostique sur la SSM et la SG	Distinction entre résidu tumoral : – $\leq 1 \text{ cm}^3$ (incluant les résidus focaux à type de cellules isolées) – $> 1 \text{ cm}^3$
Milan Cancer Institute	Absence de résidu tumoral invasif dans le sein	Distinction entre : – bonne réponse tumorale avec $> 50 \%$ de réduction de la taille tumorale – réponse mineure ou absence de réponse en cas de réduction tumorale $\leq 50 \%$
Sataloff	Prise en compte de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires T-A/N-A ou T-A/N-B – T-A : disparition de tout cancer invasif ou résidu $< 5 \%$ de la surface tumorale initiale (sous forme de <i>foci</i> diffus ou sur un seul site) – N-A : pas de métastases ganglionnaires, effet thérapeutique total – N-B : pas de métastases ganglionnaires, pas d'effet thérapeutique Impact pronostique sur la SG	– T-B : effet thérapeutique estimé $> 50 \%$ – T-C : présence d'un effet thérapeutique mais $\leq 50 \%$ – T-D : pas d'effet thérapeutique – N-C : effet thérapeutique mais présence de métastases ganglionnaires – N-D : pas d'effet thérapeutique sur les métastases ganglionnaires

Au-delà de l'intérêt de ces traitements chez des patientes curables, le modèle néoadjuvant représente l'un des moyens les plus « élégants » d'explorer non seulement les différentes options de traitement systémique mais également les comparer entre elles. Par ailleurs, l'exposition de la tumeur primitive et son hôte à des agents thérapeutiques à un stade relativement précoce de la maladie permet idéalement d'étudier l'influence de paramètres biologiques de la tumeur et de l'hôte sur la réponse au traitement. Il nous a donc semblé particulièrement intéressant d'utiliser ce modèle afin d'étudier l'impact potentiel de la pharmacogénomique sur la réponse à la chimiothérapie par le docétaxel.

Références

1. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A *et al.* (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 24: 1940-9

2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD *et al.* (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18: 1927-34
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R *et al.* (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2600-8
4. AROME (2011) Guidelines, minimal requirements and standard of cancer care around the Mediterranean Area: report from the Collaborative AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area) working parties. *Crit Rev Oncol/Hematol* 78: 1-16
5. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX (2010) Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 103:759-64
6. Ceugnart L, Coudert B, Dalenc F *et al.* (2011) RPC St Paul de Vence Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). *Oncologie*
7. Dawood S, Merajver SD, Viens P *et al.* (2011) International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 22: 515-23
8. Costa SD, Loibl S, Kaufmann M *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol* 28: 83-91
9. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S *et al.* (2005) Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 8331-9
10. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L *et al.* (2004) Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 101: 918-25
11. Yuen AR, Halsey J, Fisher GA *et al.* (1999) Phase I study of an antisense oligonucleotide to protein kinase C-alpha (ISIS 3521/CGP 64128A) in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 5: 3357-63
12. Mamounas EP (2004) Tailoring loco-regional therapy with neoadjuvant chemotherapy: another step in the right direction. *Ann Surg Oncol* 11: 888-91
13. Smith IE, Kotsori A (2010) Designing adjuvant treatment based on biological measurements in the neoadjuvant setting. *Breast Cancer Res* 12 (Suppl 4): S16
14. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W *et al.* (2008) Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26: 814-9
15. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P *et al.* (2009) Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2630-7
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH *et al.* (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13: 25-32
17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N *et al.* (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-85
18. Fisher ER, Wang J, Bryant J *et al.* (2002) Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 95: 681-95

19. Jacquillat C, Baillet F, Auclerc G *et al.* (1986) Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Drugs Exper Clin Res* 12: 147-52
20. Jacquillat C, Baillet F, Auclerc G *et al.* (1984) Breast cancer: chemotherapy preceding locoregional treatment with extension of the indications for conservative treatment. *Bull Cancer* 71: 354-60
21. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R *et al.* (1995) Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *Cancer J Clin* 45: 227-43
22. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A *et al.* (1999) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 10: 47-52
23. Fisher B, Brown A, Mamounas E *et al.* (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-93
24. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Instit* 97: 188-94
25. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ (2007) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 94: 1189-200
26. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B *et al.* (1994) Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 30A: 645-52
27. Makris A, Powles TJ, Ashley SE *et al.* (1998) A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 9: 1179-84
28. Fisher B (1999) From Halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *Eur J Cancer* 35: 1963-73
29. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP *et al.* (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-37
30. Gianni L, Baselga J, Eiermann W *et al.* (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27: 2474-81
31. Pierga JY, Mouret E, Laurence V *et al.* (2003) Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer* 39: 1089-96
32. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ *et al.* (1995) Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180: 297-306
33. Rastogi P, Buyse ME, Swain SM *et al.* (2011) Concurrent bevacizumab with a sequential regimen of doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and capecitabine as neoadjuvant therapy for HER2- locally advanced breast cancer: a phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *Clin Breast Cancer* 11: 228-34
34. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA *et al.* (2011) Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 117: 39-47

35. Chevallier B, Roche H, Olivier JP *et al.* (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 16: 223-8
36. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS *et al.* (1998) Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 77: 621-6
37. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR *et al.* (2006) Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 107: 1459-66
38. Gianni L, Zambetti M, Clark K *et al.* (2005) Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7265-77
39. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK *et al.* (2002) Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 3 (Suppl 2): S69-74
40. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW *et al.* (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20: 1456-66
41. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P *et al.* (2008) Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 542-51
42. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR *et al.* (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1275-81
43. Untch M, Fasching PA, Konecny GE *et al.* (2011) Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 29: 3351-7
44. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796-804
45. Prowell TM, Pazdur R (2012) Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *New Engl J Med* 366: 2438-41
46. Bear HD (2007) Reaping the harvest from neoadjuvant therapy for breast cancer: reducing morbidity with sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 95: 527-9
47. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD *et al.* (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26: 778-85
48. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK (2003) Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 79 (Suppl 1): S19-24
49. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL *et al.* (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 3412-7
50. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P *et al.* (2010) Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. *Ann Oncol* 21: 707-16

51. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P *et al.* (2006) Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study. *Br J Cancer* 95: 1005-12
52. Evans TR, Yellowlees A, Foster E *et al.* (2005) Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 23: 2988-95
53. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M *et al.* (2003) Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 21: 843-50
54. Untch M, Mobus V, Kuhn W *et al.* (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2938-45
55. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA *et al.* (2004) A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. *Ann Oncol* 15: 751-8
56. Jackisch C, von Minckwitz G, Eidtmann H *et al.* (2002) Dose-dense biweekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. *Clin Breast Cancer* 3: 276-80
57. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P *et al.* (2008) Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Instit* 100: 552-62
58. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S *et al.* (2010) Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2015-23
59. Bear HD (1998) Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Sem Oncol* 25: 3-12
60. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK *et al.* (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-33
61. Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K *et al.* (2009) Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Japan J Clin Oncol* 39: 484-90
62. Pierga JY, Delaloge S, Espie M *et al.* (2010) A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 122: 429-37
63. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375: 377-84

-
64. Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2024-31
65. Untch M, Loibl S, Bischoff J *et al.* (2010) Lapatinib vs trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of The GEPARQUINTO study (GBG 44) Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl) Abstract S3-1
66. Guio S, Liegard M, Favier L *et al.* (2011) Long-term follow-up of HER2-overexpressing stage II or III breast cancer treated by anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 22: 321-8
67. Harris LN, You F, Schnitt SJ *et al.* (2007) Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 13: 1198-207
68. Wildiers H, Neven P, Christiaens MR *et al.* (2011) Neoadjuvant capecitabine and docetaxel (plus trastuzumab): an effective non-anthracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer. *Ann Oncol* 22: 588-94
69. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H *et al.* (2010) First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl): Abstract S3-3*
70. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H *et al.* (2010) Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study ('NeoSphere'). *Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl): Abstract S3-2*
71. Muller C, Caputo A, Schumacher M *et al.* (2007) Clinical response by palpation during primary systemic therapy with four dose-dense cycles doxorubicin and docetaxel in patients with operable breast cancer: further results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 43: 1654-61
72. Beresford M, Padhani AR, Goh V *et al.* (2005) Imaging breast cancer response during neoadjuvant systemic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 5: 893-905
73. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA *et al.* (2005) Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 92: 231-8
74. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46: 1296-316
75. Uematsu T, Kasami M, Yuen S (2010) Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* 20: 2315-22
76. Cheung YC, Chen SC, Su MY *et al.* (2003) Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 78: 51-8
77. Partridge SC, Vanantwerp RK, Doot RK *et al.* (2010) Association between serial dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG PET measures in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Magn Reson Imag* 32: 1124-31
78. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S *et al.* (2008) Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. *Am J Roentgenol* 191: 1331-8
79. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C *et al.* (1994) Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 191: 633-8

80. Woodhams R, Kakita S, Hata H *et al.* (2010) Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 254: 357-66
81. Nilsen L, Fangberget A, Geier O *et al.* (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 49: 354-60
82. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS *et al.* (2011) 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 131: 117-26
83. Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC *et al.* (2012) Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res Treat* 131: 517-25
84. Groheux D, Giacchetti S, Espie M *et al.* (2011) Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 38: 419-25
85. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM *et al.* (2007) [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 34: 1915-24
86. Wang Y, Zhang C, Liu J *et al.* (2012) Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 131: 357-69
87. Tafra L (2007) Positron Emission Tomography (PET) and Mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol* 14: 3-13
88. Park SH, Moon WK, Cho N *et al.* (2012) Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 22: 18-25
89. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL *et al.* (2011) Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 38: 426-35
90. Keam B, Im SA, Koh Y *et al.* (2011) Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 11: 452
91. Prat A, Perou CM (2011) Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular oncology* 5: 5-23
92. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF *et al.* (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11: 5678-85
93. Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F *et al.* (2003) Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol* 22: 1319-25
94. Rouzier R, Coutant C, Incitti R *et al.* (2009) Breast cancer: nomograms to predict pathologic response after preoperative chemotherapy. *The Lebanese Med J (J Med Libanais)* 57: 89-92
95. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E *et al.* (2011) Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 125: 145-56

Acquis et limites de l'hormonothérapie adjuvante

Endocrine treatment in breast cancer in adjuvant setting: a lot done, still a lot to be done

M. Debled et L. Mauriac

Mots clés : cancer du sein, adjuvant, hormonothérapie, acquis, limites

Keywords: breast cancer, adjuvant, endocrine treatment, review

Les acquis

Depuis plus de 25 ans, les méta-analyses de l'EBCTCG se suivent et se ressemblent concernant le tamoxifène (TAM) : son administration durant 5 ans réduit le risque relatif de rechute de $47 \% \pm 3 \%$ durant les 5 premières années et de $32 \% \pm 6 \%$ durant les années suivantes. Au-delà de la 10^e année, ce bénéfice se maintient montrant que l'hormonothérapie (HT) ne fait pas que retarder les rechutes, mais a un rôle curatif. La mortalité annuelle par cancer du sein est réduite d'environ un tiers ($RR = 0,70 \pm 0,05$) durant les 15 premières années. Ce bénéfice est indépendant de l'âge, des différents facteurs pronostiques, ou encore de l'administration d'une chimiothérapie [1]. Se basant sur une autre méta-analyse ayant porté sur 19 000 patientes [2], toutes les sociétés savantes recommandent aujourd'hui d'intégrer un inhibiteur de l'aromatase (IA) chez les patientes ménopausées : l'administration d'un IA permet une réduction supplémentaire du risque relatif de rechute de $23 \% \pm 5 \%$ (si administré d'emblée) à $29 \% \pm 6 \%$ (en relai après 2-3 ans de TAM) par rapport au TAM seul, soit un

bénéfice absolu de 3 % à 5 ans dans ces études où 40 % des patientes environ présentaient une atteinte ganglionnaire (N+).

Les effets secondaires de l'HT sont également bien connus, particulièrement concernant le TAM prescrit de façon systématique en adjuvant chez les patientes ménopausées depuis près de 30 ans et chez les patientes non ménopausées depuis près de 15 ans [3]. Les effets secondaires à court terme des IA ont sans doute été pour la plupart décrits par les larges études randomisées qui ont permis l'AMM des IA. Leurs incidences et leurs impacts demeurent sans doute sous-estimés en particulier concernant les effets musculo-articulaires [4]. Ces différentes études ont permis de bien appréhender les risques thérapeutiques [5], mais le recul reste encore limité (l'AMM de l'anastrozole en situation adjuvante date de mai 2004).

Les limites

Si le bénéfice de l'HT adjuvante est solidement établi et unanimement reconnu, son administration systématisée et stéréotypée dès lors que la tumeur exprime des récepteurs hormonaux souligne les limites de nos pratiques : identifier les patientes qui n'ont pas besoin d'une HT adjuvante, reconnaître les tumeurs hormonorésistantes et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contourner ces résistances, choisir le traitement antihormonal qui sera le mieux adapté ou encore améliorer l'adhésion aux traitements sont parmi les axes actuels de recherche.

Une HT pour toutes les patientes opérées d'une tumeur RH+ ?

Analyse pronostique

Une étude danoise publiée récemment doit amener à rediscuter de la prescription systématique d'une HT pour des tumeurs de très bon pronostic. Christiansen *et al.* [6] ont analysé les taux de mortalité standardisée sur l'âge de 3 197 patientes opérées d'une tumeur RH+ N- et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique adjuvant. Avec un recul de 15 ans, les patientes ≥ 60 ans avec une tumeur pT1a, b de grade 1 (ou lobulaire de grade 1-2) avaient une survie identique à la population contrôle. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux observés à partir de la base SEER [7].

Analyse prédictive

Les tumeurs RH+ sont définies en France par un pourcentage seuil de 10 % de positivité pour l'expression nucléaire des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone en immunohistochimie. Si ce cutt-off permet de distinguer les tumeurs luminales des autres sous-types, il n'est pas sûr qu'il soit le meilleur pour définir l'hormonosensibilité. Par ailleurs, une analyse rétrospective récente à partir de 800 patientes traitées à Marseille suggère une absence de bénéfice voire un effet délétère de l'HT en cas d'expression des RE < 40 % [8]. Ces résultats divergent cependant de ceux observés dans la dernière méta-analyse [1].

Optimiser les traitements actuels

Durée de l'HT

À la différence des tumeurs RH-, le risque de rechute persiste indéfiniment pour les tumeurs RH+ et la majorité des rechutes survient même après 5 ans, c'est-à-dire après l'arrêt de l'HT. La question de poursuivre davantage l'HT se pose donc, ce d'autant que la CT n'est d'aucune efficacité démontrée dans la prévention des rechutes tardives. Les résultats préliminaires des études ATLAS, et aTTom ont récemment suggéré un bénéfice à poursuivre le TAM au-delà de 5 ans en cas d'atteinte ganglionnaire. Des résultats similaires ont pu être observés avec les IA [9-11].

Place de la suppression ovarienne

L'administration de Tam chez une patiente non ménopausée entraîne une très forte augmentation de l'estradiolémie, posant la question d'adjoindre un agoniste de la LHRH chez ces patientes. Si une réduction du risque de rechute de 15 % a pu être observée dans une méta-analyse portant sur les agonistes de la LH-RH, celle-ci n'est pas statistiquement significative [12]. Une réponse devrait être apportée par l'étude SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) dont les inclusions sont maintenant terminées.

Choisir entre les différents traitements hormonaux disponibles

Malgré des mécanismes d'action tout à fait différents, aucun marqueur moléculaire prédictif n'a permis à ce jour d'orienter le choix entre les différents médicaments disponibles. Des éléments d'ordre pharmacocinétique/pharmaco-

génomique pourraient cependant aider à optimiser les traitements dans les années à venir :

- Sur un plan pharmacocinétique, de grandes variabilités interindividuelles existent lorsque l'on analyse les concentrations plasmatiques des médicaments et de leurs métabolites [13]. Plusieurs analyses sont en faveur d'une moindre efficacité des IA en cas d'excès pondéral en comparaison au TAM [14-16]). Si l'hypothèse la plus probable est celle d'un taux plus élevé d'estradiol du fait d'une plus forte activité de l'aromatase, on ne peut non plus exclure à l'inverse que l'effet différentiel serait lié à une meilleure efficacité du TAM.
- De nombreuses discussions demeurent concernant l'impact des différentes formes du CYP2D6 sur la métabolisation du TAM en endoxifène, la forme active du médicament [17]. Les résultats négatifs des analyses des études BIG et ATAC [18, 19] sont controversés [20], et la question demeure donc ! Des variations génétiques portant sur d'autres cytochromes pourraient intervenir dans l'efficacité des IA [21-23].

Contourner les résistances

En situation adjuvante, la réduction du risque relatif de rechute obtenue par l'HT est de 47 % : une patiente sur deux ne bénéficie pas du traitement. Ces résultats se retrouvent en phase métastatique avec un taux de réponse objective en première ligne de 30 à 40 %. L'enjeu d'analyses moléculaires à haut débit est donc de mieux comprendre les mécanismes de résistance primaire ou secondaire pour pouvoir les contourner par l'adjonction de thérapies ciblées. Les analyses publiées jusqu'à maintenant soulignent cependant la complexité de ces mécanismes et leur multitude [24, 25]. Les résultats récemment obtenus en situation métastatique avec l'évérolimus représentent cependant un très grand espoir [26, 27].

Optimiser l'adhésion aux traitements ?

En dépit de l'efficacité et de la relative bonne tolérance de l'HT, le taux annuel d'interruption du traitement atteint 7 à 10 % et seulement une patiente sur deux poursuivra son traitement durant les cinq années recommandées, qu'il s'agisse du TAM ou des IA [28]. Un objectif essentiel doit donc être de mieux comprendre les raisons de ces interruptions de traitements, très probablement associées à un sur-risque de rechute, pour essayer d'en diminuer la fréquence. L'étude CANTO en cours vise notamment à mieux évaluer la tolérance de ces traitements, peut-être mal évaluée actuellement [29].

Références

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-84
2. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J *et al.* (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28: 509-18
3. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E (2011) Traitement médical des tumeurs RH+ Her2-. *Bull Cancer* 98: 655-70
4. Lesur A, Barlier C (2012) Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : fréquence, signification et conséquences. *Oncologie* 14: 365-73
5. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A (2011) Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103: 1299-309
6. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B *et al.*; Danish Breast Cancer Cooperative Group (2011) Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 103: 1363-72
7. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH *et al.* (2007) Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 25: 4952-60
8. Mazouni C, Bonnier P, Goubar A, Romain S, Martin PM (2010) Is quantitative oestrogen receptor expression useful in the evaluation of the clinical prognosis? Analysis of a homogeneous series of 797 patients with prospective determination of the ER status using simultaneous EIA and IHC. *Eur J Cancer* 46: 2716-25
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* (2005) Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-71
10. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL *et al.* (2008) Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 26: 1965-71
11. Jakesz R, Greil R, Gnant M *et al.* Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2007) Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 99: 1845-53
12. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group (2007) Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 516-25
13. Ingle JN, Buzdar AU, Schaid DJ *et al.* (2010) Variation in anastrozole metabolism and pharmacodynamics in women with early breast cancer. *Cancer Res* 70: 3278-86
14. Folked EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'hern RP, Dowsett M (2012) Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 30: 2977-80

15. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C *et al.* (2011) Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 29: 2653-9
16. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J (2010) Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 28: 3411-5
17. Lash TL, Lien EA, Sorensen HT *et al.* (2009) Genotype-guided tamoxifen therapy: time to pause for reflection? *Lancet Oncol* 10: 825-33
18. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M *et al.* Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. (2012) CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 104: 441-51
19. Rae JM, Drury S, Hayes DF *et al.*; ATAC trialists (2012) CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 104: 452-60
20. Nakamura Y, Ratain MJ, Cox NJ, McLeod HL, Kroetz DL, Flockhart DA (2012) Re: CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial. *J Natl Cancer Inst* 104: 1264
21. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT *et al.* (2011) Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. *Clin Pharmacol Ther* 90: 693-700
22. Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano A, Llombart-Cussac A *et al.* (2010) A polymorphism at the 3'-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of postmenopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. *BMC Cancer* 10: 36
23. Wang L, Ellsworth KA, Moon I *et al.* (2010) Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. *Cancer Res* 70: 319-28
24. Ellis MJ, Ding L, Shen D *et al.* (2012) Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 486: 353-60
25. Miller WR, Larionov A, Renshaw L *et al.* (2009) Gene expression profiles differentiating between breast cancers clinically responsive or resistant to letrozole. *J Clin Oncol* 27: 1382-7
26. Baselga J, Campone M, Piccart M *et al.* (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366: 520-9
27. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C *et al.* (2012) Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. *J Clin Oncol* 30: 2718-24
28. Hershman DL, Kushi LH, Shao T *et al.* (2010) Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28: 4120-8
29. Oberguggenberger A, Hubalek M, Sztankay M *et al.* (2011) Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs). *Breast Cancer Res Treat* 128: 553-61

Acquis et limites dans les thérapies ciblées anti-HER 2

T. Petit*

Pour en savoir plus sur les thérapies ciblées¹

Quelques dates repères et références princeps

- 1978 : EGFR, ErbB1 HER1 : découverte du premier récepteur de tyrosine kinase par Stanley Cohen à l'université de Vanderbilt, USA.
- 1982-1984 : l'oncogène neu est découvert par un groupe de chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT) dont R.A. Weinberg. Il est aussi dénommé HER 2, ErbB2 ou p 185.
- 1984-1986 : Erb 2 ou HER2 (pour *human epidermal growth factor 2*) est cloné par un groupe de chercheurs, dont Ullrich et Coussens au Japon. Le gène neu et HER2 est habituellement appelé HER2/neu en référence au travail de R Weinberg et A Ullrich.
- 1985-1986 : l'oncogène neu est cloné, séquencé et localisé sur le chromosome 17.
- 1987 : Slamon *et al.* montrent que ces oncogènes peuvent être surexprimés dans les cancers du sein (Science) et qu'ils sont reliés à un mauvais pronostic.

Le gène HER2/neu ou encore c-erb B2 code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185 proche dans sa structure du récepteur de l'EGF ; il est situé sur le chromosome 17. Il participe à la

* Communication non parvenue au moment de l'impression de l'ouvrage.

¹ Update d'Anne Lesur

signalisation de la croissance cellulaire, il induit AKT/PKB et inhibe les voies inductrices de l'apoptose.

Une surexpression de la p185 HER2/neu est retrouvée dans 20 % environ des cancers du sein et est associée à un taux de rechute et à une mortalité accrue.

Le trastuzumab

D'abord testé dans des essais de phase II, le trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé anti-c erbB2, ayant entraîné des régressions tumorales objectives chez des patientes métastatiques d'un cancer du sein, surexprimant HER2, a été utilisé avec un bénéfice franc dans un essai de phase III, comparant une chimiothérapie de première ligne à la même chimiothérapie associée à celui-ci (Slamon, 1998, ASCO). La différence entre les deux bras s'avérait majeure et historique (MacNeil, JNCI, 1998).

En revanche, très rapidement, est apparue une toxicité cardiaque inhabituelle avec l'adriamycine, et non retrouvée avec les taxanes.

Ces résultats spectaculaires ont fait poser très vite la question du dosage en routine de HER2 (Radvin, 1999) et de l'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante ou néoadjuvante (Clark, JNCI, 1998 ; Piccart, EJC, 2000 ; Dowsett, 2000).

En 2002, Frédérique Penault-Llorca publiait avec le GEPFICS des protocoles de dosage et d'interprétation (Ann Pathol, 2002). En 2003, une synthèse reprenant les données publiées définissait la place de l'association trastuzumab-taxanes dans le Bulletin du Cancer (Campone, Merlin, Fumoleau). De nombreux essais sont alors activés pour répondre aux nombreuses questions posées : schéma d'administration, quelles associations, combien de temps, etc.

En 2005, les recommandations de Saint-Paul-de-Vence (Oncologie, 7 : 342-79) définissaient la stratégie optimale de détermination du statut HER2 et des choix thérapeutiques en cas de tumeurs HER2 +. Suite aux résultats des grandes études princeps (Piccart, Romond, NEJM, 2005), l'INCa a émis un protocole temporaire d'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante.

En 2011, la veille bibliographique de Saint-Paul-de-Vence a actualisé les recommandations en situation adjuvante pour les tumeurs HER2+, quant aux associations et à la durée du traitement (Oncologie, 13 : 698-702).

L'une des questions posées dans les recommandations de l'INCa qui viennent d'être mises en ligne est consacrée à la question de l'indication d'un traitement par trastuzumab associé à une chimiothérapie, en cas de tumeur infraclinique (question 9). Bien des questions restent encore en suspens, sans même évoquer les associations en situation métastatique avec d'autres thérapies ciblées.

Quelques exemples de controverses

- Durée optimale du traitement ? Pas de données actuellement disponibles (essais terminés en attente de résultats).
- Faut-il toujours utiliser des anthracyclines chez les patientes HER2+ ?
- Les nouvelles thérapies telles que le lapatinib, le trastuzumab DM1, et le pertuzumab qui ont fait la preuve de leur association avec le trastuzumab en métastatique doivent-elles être utilisées en adjuvant ? (essais en cours) Et si c'est le cas, en association ou à la place ou de façon séquentielle ?
- Peut-on envisager de prescrire le trastuzumab sans chimiothérapie ? Que sait-on des associations avec l'hormonothérapie ?

Références

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogène. Science 235: 177-82

The HER-2/neu oncogene is a member of the erbB-like oncogene family, and is related to, but distinct from, the epidermal growth factor receptor. This gene has been shown to be amplified in human breast cancer cell lines. In the current study, alterations of the gene in 189 primary human breast cancers were investigated. HER-2/neu was found to be amplified from 2- to greater than 20-fold in 30% of the tumors. Correlation of gene amplification with several disease parameters was evaluated. Amplification of the HER-2/neu gene was a significant predictor of both overall survival and time to relapse in patients with breast cancer. It retained its significance even when adjustments were made for other known prognostic factors. Moreover, HER-2/neu amplification had greater prognostic value than most currently used prognostic factors, including hormonal-receptor status, in lymph node-positive disease. These data indicate

that this gene may play a role in the biologic behavior and/or pathogenesis of human breast cancer.

Beuzeboc P, Scholl S, Garau XS (1999) Herceptin, a monoclonal humanized antibody anti-HER2: a major therapeutic progress in breast cancers overexpressing this oncogene? Bull Cancer 86: 544-9

HER2 is overexpressed in about 25% to 30% of *breast* cancers and associated with poor prognosis, resistance to hormonotherapy and lack of sensitivity to CMF-based adjuvant chemotherapy. Herceptin (trastuzumab), a humanized monoclonal antibody, administered as a single agent, produces objective responses in phase II trials in patients with metastatic *breast* cancers overexpressing *HER2*. It has shown a substantial benefit in a phase III trial which compares a standard first line chemotherapy (doxorubicin and cyclophosphamide or taxol alone) to the same chemotherapy with Herceptin in metastatic *breast cancer*. The Herceptin arm had significantly higher response rate (+ 53%), an improvement in the median duration of response (+ 57%) as well as in time to progression (+ 65%) compared to chemotherapy alone.

Ravdin PM (1999) Should HER2 status be routinely measured for all breast cancer patients? Semin Oncol (4 Suppl 12): 117-23

Several recent publications have re-opened the question of whether *HER2* status should be determined for all patients with newly diagnosed *breast cancer*. The barrier in the past to the use of *HER2* has been the nonstandardization of *HER2* status determination, which is the major caveat to its use today. Two test kits have been recently approved by the Food and Drug Administration for *HER2* testing, one for determining *HER2* amplification by fluorescence in situ hybridization and the other for measuring *HER2* overexpression by immunohistochemistry. Neither of these tests, nor any of the other myriad tests used for *HER2* determinations, has been validated in all the potential arenas for the use of *HER2*: refinement of estimates of prognosis of untreated low-risk patients, selection among treatment options for adjuvant therapy, and selection of patients for treatment with trastuzumab (Herceptin; Genentech, San Francisco, CA). The nonstandardization of testing has led to conflicting results and controversy as to the value of *HER2* in evaluating *breast cancer* patient prognosis and the selection among therapeutic options. Thus, testing for *HER2* is not yet routine for patients with newly diagnosed *breast cancer*,

although it is of value for patients who develop metastatic disease and who need to know if they are candidates for trastuzumab.

Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A (2000) HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer 14: 1755-61

The past few years have witnessed an exponential increase in studies trying to identify molecular markers in patients with *breast* tumours that might predict for the success or failure of hormonal therapy or chemotherapy. *HER2*, a tyrosine kinase membrane receptor of the epidermal growth factor receptor family, has been the most widely studied marker in this respect. This paper attempts to critically review to what extent *HER2* may improve 'treatment individualisation' for the *breast cancer* patient.

Nabholtz JM, Slamon D (2001) New adjuvant strategies for breast cancer: meeting the challenge of integrating chemotherapy and trastuzumab (Herceptin). Semin Oncol 1 (Suppl 3): 1-12

Improvements in *breast cancer* treatment will arrive with better understanding of its biology and through biologically oriented therapeutic interventions as well as better identification of patient populations susceptible to benefit from classical therapies (endocrine and chemotherapy). Among the new chemotherapies, the taxanes have emerged as powerful agents in the treatment of metastatic *breast cancer* and a strong emphasis has been pursued into their development in the adjuvant setting. Two generations of adjuvant pivotal trials with taxanes have been developed. The first generation compared taxane/anthracycline regimens to nontaxane combinations or sequence regimens. The second generation of trials is presently being performed and contains taxanes in both arms, comparing their use in combination or in sequence. Trastuzumab (Herceptin; Genentech, Inc, South San Francisco, CA) is the first biologic modifier with significant activity in advanced *breast cancer* patients amplifying the *HER2* gene. As a consequence of these results, including improved survival in the metastatic setting, this agent has been very quickly considered for adjuvant development. However, the significant cardiac toxicity observed with trastuzumab/anthracycline combinations has led to two main strategies for integrating trastuzumab in the adjuvant setting: (1) addition of trastuzumab to mostly anthracycline-based programs (sequential approach); and (2) biology-oriented strategy based on synergism between

trastuzumab and chemotherapy agents. Large-scale clinical research programs are presently being developed and will create a challenge for clinical researchers. The adequate scientific hypothesis, related to the pivotal studies of trastuzumab in the adjuvant setting, require large sample sizes (several thousand patients) and a very strict selection of the patient population (tumors amplifying the *HER2* gene). Success in a timely fashion requires global collaboration, dedication to high-standard clinical research, and awareness of all available protocols by oncologists and patients with *breast cancer*.

Leyland-Jones B (2002) Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol* 3: 137-44

Despite improvements in care of patients with *breast cancer*, up to half develop refractory or resistant disease. There is therefore a need for new, modified anticancer therapies with greater effectiveness, tolerability to patients, and tumour specificity. Trastuzumab (Herceptin) is the first clinically available oncogene-targeted therapeutic agent for treatment of solid tumours. Clinical trials in patients positive for *HER2* (human epidermal-growth-factor receptor 2) show that trastuzumab is effective and well tolerated; as a single-agent second-line or third-line treatment, the drug produced durable tumour responses. First-line trastuzumab in combination with chemotherapy, particularly paclitaxel, significantly improved time to disease progression, duration of response, and time to treatment failure. Combination therapy resulted in a 25% improvement in overall survival compared with chemotherapy alone. Patients with *HER2* gene amplification, high overexpression of *HER2* (3+ on immunohisto-chemistry), or both features, obtained the greatest clinical benefit. Trastuzumab is the first monoclonal antibody with efficacy in *breast cancer* and the first gene-product-targeted therapy to produce a significant survival advantage in this disease. Trastuzumab is likely to find its ultimate role in the adjuvant setting. Its development provides a model for the integration of other gene-targeted therapies into *breast-cancer* management to improve survival and quality of life.

Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R (2006) Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11 (Suppl 1): 4-12

Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V; Groupe d'évaluation des facteurs pronostiques par immunohistochimie dans les cancers du

sein (GEFPICS) (2002) Immunochemistry evaluation of HER2 status in infiltration breast cancer: technical protocol and interpretation guidelines. Ann Pathol 2: 150-7

Campone M, Merlin JL, Fumoleau P (2003) Role of the combination of trastuzumab and taxanes in the therapeutic management of cancer of the breast: from preclinical data to clinical application. Bull Cancer 90: 614-22

Taxanes are major drugs in the treatment of breast metastatic cancer. Since 1990, the mechanisms implicated in carcinogenesis are better understood and the oncoprotein HER2 is a potential target. Trastuzumab is a monoclonal antibody that binds to this transmembrane glycoprotein. This antibody demonstrated a significant activity in clinical trials. In this review, we discuss the preclinical (mechanisms of action) and clinical data with the combination of trastuzumab and taxanes.

Romond EH, Perez EA, Bryant J (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353: 1673-84

We present the combined results of two trials that compared adjuvant chemotherapy with or without concurrent trastuzumab in women with surgically removed *HER2-positive breast cancer*.

The National Surgical Adjuvant *Breast* and Bowel Project trial B-31 compared doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel every 3 weeks (group 1) with the same regimen plus 52 weeks of trastuzumab beginning with the first dose of paclitaxel (group 2). The North Central *Cancer* Treatment Group trial N9831 compared three regimens: doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel (group A), the same regimen followed by 52 weeks of trastuzumab after paclitaxel (group B), and the same regimen plus 52 weeks of trastuzumab initiated concomitantly with paclitaxel (group C). The studies were amended to include a joint analysis comparing groups 1 and A (the control group) with groups 2 and C (the trastuzumab group). Group B was excluded because trastuzumab was not given concurrently with paclitaxel.

By March 15, 2005, 394 events (recurrent, second primary *cancer*, or death before recurrence) had been reported, triggering the first scheduled interim analysis. Of these, 133 were in the trastuzumab group and 261 in the control group (hazard ratio, 0.48; $P < 0.0001$). This result crossed the early stopping boundary. The absolute difference in disease-free survival between the trastuzumab group and the control group was 12 percent at three years. Trastuzumab therapy

was associated with a 33 percent reduction in the risk of death ($P = 0.015$). The three-year cumulative incidence of class III or IV congestive heart failure or death from cardiac causes in the trastuzumab group was 4.1 percent in trial B-31 and 2.9 percent in trial N9831.

Trastuzumab combined with paclitaxel after doxorubicin and cyclophosphamide improves outcomes among women with surgically removed *HER2*-positive *breast cancer*. (ClinicalTrials.gov numbers, NCT00004067 and NCT00005970.)

Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ (2007) Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7: 153

Breast cancer is the most common cancer in women in the U.S. and Western Europe. Amplification of the *her-2/neu* gene occurs in approximately 25% of invasive ductal carcinomas of the breast. The first *HER-2/neu*-targeted approach to reach the clinic was trastuzumab, a humanized monoclonal antibody directed against the extracellular domain of the *HER-2/neu* protein. Trastuzumab *therapy* prolongs the survival of patients with metastatic *HER-2/neu*-overexpressing breast cancer when combined with chemotherapy and has recently been demonstrated to lead to dramatic improvements in disease-free survival when used in the *adjuvant therapy* setting in combination with or following chemotherapy. Here, we performed a meta-analysis of completed clinical trials of *adjuvant* trastuzumab in the *adjuvant* setting. Survival, recurrence, brain metastases, cardiotoxicity and directions for future research are discussed.

A meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) was performed comparing *adjuvant* trastuzumab treatment for *HER2*-positive early breast cancer (EBC) to observation. The MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT and Cochrane Library databases, and abstracts published in the annual proceedings were systematically searched for evidence. Relevant reports were reviewed by two reviewers independently and the references from these reports were searched for additional trials, using guidelines set by QUOROM statement criteria.

Pooled results from that five randomized trials of *adjuvant* Trastuzumab showed a significant reduction of mortality ($p < 0.00001$), recurrence ($p < 0.00001$), metastases rates ($p < 0.00001$) and second tumors other than breast cancer ($p = 0.007$) as compared to no *adjuvant* Trastuzumab patients. There were more grade III or IV cardiac toxicity after trastuzumab (203/4555 = 4.5%) versus no

trastuzumab ($86/4562 = 1.8\%$). The likelihood of cardiac toxicity was 2.45-fold higher (95% CI 1.89 – 3.16) in trastuzumab arms, however that result was associated with heterogeneity. The likelihood of brain metastases was 1.82-fold higher (95% CI 1.16 – 2.85) in patients who received trastuzumab.

The results from this meta-analysis are sufficiently compelling to consider 1 year of *adjuvant* trastuzumab treatment for women with HER-2-positive EBC based on the risk: benefit ratio demonstrated in these studies. Adequate assessment of HER-2/neu status is critical, and careful cardiac monitoring is warranted because of cardiac toxicity. Clinical trials should be designed to answer unsolved questions.

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365: 1273-83

Trastuzumab improves survival in the *adjuvant* treatment of HER-positive breast cancer, although combined *therapy* with anthracycline-based regimens has been associated with cardiac toxicity. We wanted to evaluate the efficacy and safety of a new nonanthracycline regimen with trastuzumab.

We randomly assigned 3222 women with *HER2*-positive early-stage breast cancer to receive doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel every 3 weeks (AC-T), the same regimen plus 52 weeks of trastuzumab (AC-T plus trastuzumab), or docetaxel and carboplatin plus 52 weeks of trastuzumab (TCH). The primary study end point was disease-free survival. Secondary end points were overall survival and safety.

At a median follow-up of 65 months, 656 events triggered this protocol-specified analysis. The estimated disease-free survival rates at 5 years were 75% among patients receiving AC-T, 84% among those receiving AC-T plus trastuzumab, and 81% among those receiving TCH. Estimated rates of overall survival were 87%, 92%, and 91%, respectively. No significant differences in efficacy (disease-free or overall survival) were found between the two trastuzumab regimens, whereas both were superior to AC-T. The rates of congestive heart failure and cardiac dysfunction were significantly higher in the group receiving AC-T plus trastuzumab than in the TCH group ($P < 0.001$). Eight cases of acute leukemia were reported: seven in the groups receiving the anthracycline-based regimens and one in the TCH group subsequent to receiving an anthracycline outside the study.

The addition of 1 year of *adjuvant* trastuzumab significantly improved disease-free and overall survival among women with *HER2*-positive breast cancer. The risk-benefit ratio favored the nonanthracycline TCH regimen over AC-T plus trastuzumab, given its similar efficacy, fewer acute toxic effects, and lower risks of cardiotoxicity and leukemia. (Funded by Sanofi-Aventis and Genentech; BCIRG-006 ClinicalTrials.gov number, NCT00021255.).

Burstein HJ (2011) Patients with anti-HER2 responsive disease: definition and adjuvant therapies. Breast 20 (Suppl 3): S132-4

Treatment of *HER2* positive breast cancer is one of the great successes in recent breast oncology. This article will review recent information on patient and tumor selection for anti-*HER2* therapy, and new data on optimal use of trastuzumab-based treatments in the adjuvant setting.

Constantinidou A, Smith I (2011) Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? Breast 20 (Suppl 3): S158-61

Trastuzumab in combination with chemotherapy is now standard of care for patients with early *HER2*-positive cancers larger than 1 cm. Some patients however may not need or simply may not want chemotherapy with its associated toxicities. For example patients with small (< 1 cm.T1a.b) node-negative (NO) *HER2*-positive cancers were largely excluded from all the large randomized adjuvant trastuzumab trials on the basis of perceived excellent prognosis, yet recently several retrospective studies have suggested that this is not always the case and more active adjuvant treatment including anti-*HER2* therapy may be warranted. Subset analysis of one trastuzumab trial (HERA) demonstrated that patients with 1-2 cm cancers derived at least as much clinical benefit from 1-year of adjuvant trastuzumab with chemotherapy as the overall cohort and 2 retrospective audits have confirmed this. Anti-*HER2* therapy including both trastuzumab and lapatinib alone has established clinical efficacy in metastatic disease, with response rates of up to 35% and with some long term remissions. Combination anti-*HER2* therapy with trastuzumab/lapatinib and with trastuzumab/pertuzumab have also been shown to have efficacy as second line treatment inpatients after trastuzumab. Trastuzumab and Lapatinib have each been shown to improve time to progression and response rate when given with anastrozole and letrozole respectively as first line treatment for metastatic ER-positive *HER2*-positive disease. In neoadjuvant trials the combination of

trastuzumab and pertuzumab without chemotherapy have achieved pathological complete remission rates in a significant minority of patients, suggesting that a subgroup exists for whom anti-HER2 therapy alone may be as effective as with additional chemotherapy. Trials and prospective studies are now warranted to investigate this issue further in selected patients and these must be accompanied by tissue collection to try to identify predictive biomarkers. Meanwhile there is already enough circumstantial evidence to justify anti-HER2 therapy alone in selected patients for whom chemotherapy is contraindicated.

von Minckwitz G, Loibl S, Maisch A, Untch M (2011) Lessons from the neoadjuvant setting on how best to choose adjuvant therapies. Breast 20 (Suppl 3): S142-5

To review the recent literature on neoadjuvant treatment of breast cancer with respect to insights that might be used for better using systemic treatment in early breast cancer.

Much more insight was gained during recent years on how to use information on pathologic complete response (pCR). pCR appears to be a valid surrogate for long-term survival mainly in triple-negative and HER2-positive disease. Patient with breast cancer of these subtypes can be relieved from poor prognosis if they achieve a pCR after neoadjuvant treatment. It can even be speculated that the extent of local and post-surgical systemic treatment can be further reduced. Patients without pCR show a high risk of early recurrence and are at high need for new treatment options. These advantages lead to the recommendation that use of neoadjuvant treatment should not be indicated by tumor size but far more by tumor subtype. As pCR appears to be more sensitive to detect treatment effects than disease-free survival, the neoadjuvant approach identifies easier promising treatments and can even discriminate optimal approaches for biologically defined subgroups. A recent meta-analysis examining pattern of neoadjuvant chemotherapy suggests that luminal-B type tumors require longer duration of treatment, triple-negative tumors require dose-intensified anthracycline-taxane-based treatment of only short duration, and HER2-positive tumors require longer duration (if hormone-receptor positive) and an optimal dose of taxanes. As biomarkers can be easily assessed on tumor tissue before, during, and after treatment, there is increasing data available on markers that e.g. potentially predict resistance to anti-HER2 treatment, predict response to anti-angiogenic drugs as well as efficacy of PARP inhibitors. Validation of these candidate markers remains a challenging

task, as patients cohort are usually small and finding studies are compromised by multiple testing.

With the acquired new knowledge from neoadjuvant studies will help to individualize treatment based on biological behavior of breast cancer subtypes.

Jelovac D, Wolff AC (2012) The adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 13: 230-9

About 15-20% of patients with early stage breast cancer present with tumors that have overexpression or amplification of the human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*) gene. Before 2005, these individuals had an increased risk of recurrence and death, but since then their outcomes have substantially improved with the adoption in most countries of *adjuvant* trastuzumab as a standard component of *therapy* for *HER2*-positive early-stage breast cancer. Consequently, access to high-quality and accurate *HER2* testing methods is critical to accurately determine *HER2* status, guide treatment decisions, and ultimately improve clinical outcomes. In 2012, the humanized monoclonal *anti*-HER antibody trastuzumab was the only approved *HER2*-targeted *therapy* in the *adjuvant* setting. Data from the first generation of trials combining it with various chemotherapy regimens showed significant improvements in disease-free and overall survival (DFS/OS). Based on results from five randomized clinical trials, a trastuzumab-containing regimen for up to 1 year is now considered standard for all patients with *HER2*-positive tumors larger than 1 cm in size who would have fulfilled eligibility to those studies, and this recommendation is sometimes extended to patients with stage I tumors greater than 0.5 cm (T1b). Second generation *adjuvant* studies with other *HER2*-targeted agents like lapatinib and pertuzumab are ongoing, and newer drugs like T-DM1 and neratinib are being actively tested in the metastatic setting.

Acquis et limites en chirurgie

Acquis et limites dans l'exploration de l'aisselle

Axillary surgery for breast cancer patients: state of the art

J.-M. Classe, S. Giard, G. Houvenaeghel, K. Clough, C. Nos et E. Barranger

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, curage axillaire, macrométastase, micro-métastase

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, axillary lymphadenectomy, macrometastasis, micrometastasis

L'exploration chirurgicale de l'aisselle répond au double objectif de recueil d'information sur le statut des ganglions et de contrôle local en cas de ganglions métastatiques. Environ 30 % des cancers du sein T1 ou T2 sans adénopathie cliniquement palpable présentent un envahissement ganglionnaire [1, 2]. L'impact direct de ce geste axillaire sur la survie globale reste hypothétique. Jusque dans les années 1990, cette exploration chirurgicale était réalisée par curage axillaire limité aux étages I-II de BERG [3]. Depuis, il existe une désescalade thérapeutique avec d'une part l'avènement de la technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS), d'autre part la mise en place d'outils d'aide à la décision de curage complémentaire chez les patientes dont le GAS est métastatique et enfin, plus récemment, la remise en question de l'intérêt du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique.

La technique du GAS permet de trier les patientes indemnes d'envahissement ganglionnaire, qui peuvent éviter le curage et sa morbidité. Les principaux risques du GAS sont l'échec de détection, amenant à réaliser un curage axillaire dans

le même temps opératoire, et le faux négatif, correspondant à la situation où le GAS est indemne alors qu'il existe un envahissement des ganglions axillaires non sentinelles. Les recommandations de la double détection combinée, et du prélèvement d'au moins deux GAS, permettent de réduire ces risques. L'utilisation du bleu patenté est parfois associée à des complications allergiques aux conséquences exceptionnellement graves [4]. Les indications de cette technique ont été actualisées lors des dernières Recommandations de Saint-Paul-de-Vence en 2012 : carcinome infiltrant, de moins de 3 cm, unifocal, en place, sans atteinte axillaire clinique, sans traitement néoadjuvant.

Le taux d'identification du GS pour les cancers invasifs de plus de 2 cm, après double détection (radio-isotopique et bleu) est identique à celui de petits cancers du sein, soit supérieur à 93 % [5, 6]. Les patientes ayant des tumeurs T2 ont un taux de FN comparable à celui des petites tumeurs (T1) [7]. En cas de tumeur multiple, le risque de faux négatif est au-delà du seuil toléré comme cela a récemment été publié à travers une étude multicentrique française [8]. Après chimiothérapie néoadjuvante (CNA), la technique du GAS semble surtout applicable chez les patientes initialement sans atteinte axillaire [9]. La difficulté réside dans l'évaluation précise de cette atteinte axillaire préalable à la CNA, ce qui a servi de rationnel à l'étude GANEA 2 actuellement en cours et concernant des patientes chez qui l'atteinte ganglionnaire axillaire est prouvée par échographie et cytologie avant la CNA. D'ailleurs, en dehors de la situation spécifique de la CNA, l'évaluation axillaire par échographie et ponction cytologique des ganglions suspects se développe, permettant d'éviter une démarche inutile de détection du GAS [10]. En cas de carcinome canalaire *in situ* (CIS) l'indication du GAS n'est pas recommandée, mais peut être une option en cas de mastectomie pour des lésions diffuses de CIS de haut grade avec nécrose, pour éviter l'indication secondaire d'un curage axillaire de complément en cas de non-diagnostic préalable d'un petit foyer d'infiltrant [11].

L'examen extemporané des GAS permet d'éviter des ré-interventions pour curage axillaire complémentaire. Les techniques d'examen anatomopathologique en extemporané, apposition ou cryocoupe, ont une bonne spécificité et une sensibilité plus variable, mais meilleure pour les macrométastases, avec pour l'apposition un temps de réalisation plus rapide et une bonne préservation du parenchyme ganglionnaire [12]. Il reste néanmoins une proportion de patientes pour lesquelles la macrométastase, et plus souvent la micrométastase, ne sont pas diagnostiquées en extemporanée, amenant à proposer le curage axillaire de complément au cours

d'une réintervention. La technique de biologie moléculaire *One Step Nucleic acid Amplification* (OSNA®), qui peut être utilisée en extemporané, améliore sensibilité et spécificité comparée aux techniques anatomopathologiques, permettant de réaliser le curage axillaire complémentaire dans le même temps, avec une durée d'analyse dépendante du nombre de GAS, de l'ordre d'une heure si le chirurgien prélève 4 GAS [13]. Cette technique n'est pas encore validée en standard. Ces différentes techniques innovantes et coûteuses posent la question de leur impact médico-économique, comparées aux techniques standards. La technique du GAS, comparée au curage axillaire, s'avère moins coûteuse à partir du moment où il n'y a pas de nécessité de réaliser un curage complémentaire [14]. Concernant OSNA®, un projet d'étude médico-économique multicentrique français est actuellement soumis à l'INCa.

L'envahissement ganglionnaire est un des paramètres participant à poser l'indication des traitements adjuvants. Sa morbidité amène à se poser la question de son indication au cas par cas. L'impact du curage axillaire sur la survie est controversé. L'essai randomisé français Axil 95, publié récemment, a montré que pour une population de femme de plus de 50 ans sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique et avec une tumeur ≤ 10 mm, l'absence de curage axillaire entraînait une diminution de la survie sans récidive et de la survie globale [15]. Ce résultat amène à pondérer l'absence de toute exploration axillaire en cas de carcinome infiltrant, même si cette étude a été interrompue avant son terme pour retard d'inclusions.

Plus généralement, la remise en question de l'indication systématique du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique est d'actualité. Les nomogrammes représentent des outils d'aide à cette décision. Il s'agit d'outils basés sur la méthode statistique de régression logistique permettant de déterminer pour une patiente la probabilité d'une métastase dans un ganglion non sentinelle, à partir de nombreuses variables dont l'envahissement des GAS. Le nomogramme du Memorial Sloan Kettering Cancer Center et le nomogramme de Tenon sont les plus performants [16]. Ce même type d'outil a été élaboré pour les micrométastases du GAS [17]. Ces outils peuvent être utilisés en réunion de concertation pluridisciplinaire pour pondérer dans certains cas l'indication de curage axillaire complémentaire, en proposant cette option à la patiente.

Des études récentes amènent à aller plus loin que cette pondération au cas par cas de l'indication du curage complémentaire en cas de GAS métastatique. Plusieurs séries de patientes avec GAS envahis sans curage ont rapporté des taux de récidive axillaire très faibles [18, 19].

Finalement, la question de l'intérêt même du curage complémentaire systématique en cas de GAS métastatique est posée. Concernant les micrométastases du GAS, les résultats de l'essai américain NSABP B32 ne montraient aucune différence de survie en fonction de la prise en compte ou non de l'atteinte micrométastatique du GAS puisque cette information était cachée au moment de la prise de décision thérapeutique [20]. Pourtant, dans près de 15 % des cas de micrométastase dans les GAS, il existe des macrométastases dans les ganglions axillaires non sentinelles [21]. Pourtant, l'essai randomisé italien de l'IBCSG (23-01) qui compare de façon randomisé curage axillaire *versus* pas de curage axillaire chez les patientes porteuses d'un cancer mammaire infiltrant < 5 cm avec un GAS micrométastatique, ne montre pas de différence de survie à 5 ans (Galimberti V, Communication Breast cancer Symposium San Antonio 2011).

L'essai américain ACOSOG Z0011 est une grande étude randomisée multicentrique, comparant la survie des patientes avec GAS envahis avec ou non réalisation d'un curage complémentaire, qui devait comporter 1 900 patientes. Cet essai a été fermé prématurément en raison d'un retard important d'inclusions. Les résultats des 856 patientes incluses ont été récemment publiés. Toutes les patientes avaient un traitement conservateur avec radiothérapie mammaire et un traitement systémique adjuvant a été administré de manière équivalente entre les deux bras. L'envahissement des GAS correspondait à une micrométastase dans 50 % des cas. Aucune différence significative n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les deux groupes randomisés en termes de récurrence locale ou régionale [22]. Cet essai est trop critiquable pour aboutir à un changement de pratiques. Les biais sont majeurs : plus de micrométastases dans le GAS du bras sans curage, un nombre conséquent de pertes de vue, une irradiation systématique de l'aisselle, un calcul de la récurrence au moment qui coïncide avec l'arrêt des traitements hormonaux, une absence de prise en compte des récurrences axillaires survenant après une autre récurrence, et enfin un arrêt prématuré de l'essai, approximativement à 1/3 de l'effectif attendu. On peut aujourd'hui considérer que la question de l'impact de l'absence de réalisation du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique, notamment macrométastatique, reste en suspens. Cela justifie l'initiative actuelle d'un nouvel essai randomisé, cette fois-ci français. L'autre question, notamment en l'absence de curage axillaire, est la question de l'irradiation axillaire. Cette question est notamment posée par l'essai européen AMAROS, comparant en cas de GAS envahi radiothérapie axillaire *versus* curage axillaire complémentaire, et dont les résultats ne sont pas encore connus [23].

Références

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* (2010) Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 927-33
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349: 546-53
3. Berg JW (1955) The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 8: 776-8
4. Thierrin L, Steiger D, Zuber JP *et al.* (2008) Severe anaphylactic shock to Patent Blue V with cardiac arrest during breast carcinoma surgery with lymphatic mapping. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140: 140-1
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* (2007) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8: 881-8
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M *et al.* (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609
7. Martin RC, 2nd, Chagpar A, Scoggins CR *et al.* (2005) Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 241: 1005-12; discussion 1012-15
8. Giard S, Chauvet MP, Penel N *et al.* (2010) Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* 21: 1630-5
9. Classe JM, Bordes V, Campion L *et al.* (2009) Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 27: 726-32
10. O'Leary DP, O'Brien O, Relihan N *et al.* (2012) Rapid on-site evaluation of axillary fine-needle aspiration cytology in breast cancer. *Br J Surg* 99: 807-12
11. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M *et al.* (2008) Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J* 14: 135-40
12. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI (2011) Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 98: 4-17
13. Cserni G (2012) Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 65: 193-9
14. Classe JM, Baffert S, Sigal-Zafrani B *et al.* (2011) Cost comparison of axillary sentinel lymph node detection and axillary lymphadenectomy in early breast cancer. A national study based on a prospective multi-institutional series of 985 patients 'on behalf of the Group of Surgeons from the French Unicancer Federation'. *Ann Oncol* 23: 1170-7
15. Avril A, Le Bouedec G, Lorimier G *et al.* (2011) Phase III randomized equivalence trial of early breast cancer treatments with or without axillary clearance in post-menopausal patients results after 5 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 37: 563-70

16. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E *et al.* (2009) Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27: 2800-8
17. Houvenaeghel G, Bannier M, Nos C *et al.* (2012) Non sentinel node involvement prediction for sentinel node micrometastases in breast cancer: nomogram validation and comparison with other models. *Breast* 21: 204-9
18. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M *et al.* (2007) Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 110: 723-30
19. Naik AM, Fey J, Gemignani M *et al.* (2004) The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240: 462-8; discussion 468-71
20. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al.* (2011) Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364: 412-21
21. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H *et al.* (2006) Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 24: 1814-22
22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 305: 569-75
23. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van Tienhoven G (2003) Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol* 68: 233-40

Acquis et limites des reconstructions mammaires immédiates

Immediate breast reconstruction: state of the art

J.-P. Fyad

Mots clés : reconstruction, sein, immédiate, indications, résultats, qualité de vie, épidémiologie

Keywords: immediate breast reconstruction, indications, results, quality of life, epidemiology

Préambule

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée dans le même temps opératoire que la mastectomie. Le concept de RMI s'est développé dans les années 1990. Comme la reconstruction mammaire différée (RMD), l'objectif était de limiter les conséquences négatives de l'amputation du sein sur le plan psychologique, social, affectif, etc.

Sur les plans carcinologique, psychologique et social, la RMD a fait la preuve de son efficacité et de sa pertinence, si bien qu'elle apparaît aujourd'hui comme une évidence pour nombre de femmes et leurs médecins. Il n'en est pas encore de même pour la RMI.

Sur le plan carcinologique pourtant, la conservation de toute l'enveloppe du sein (à l'exception de l'aréole et du mamelon) est maintenant validée.

Sur le plan esthétique (visuel) aussi, les résultats de la RMI sont fréquemment supérieurs à ceux de la RMD, du fait justement, de la conservation de toute l'enveloppe : sa rondeur, sa hauteur par rapport à l'autre sein, les courbes de profil sont préservées. Cependant, comme pour toute reconstruction, les « défauts » sont nombreux : perte de sensibilité, fermeté excessive, asymétrie de forme ou de volume, cicatrices, séquelles fonctionnelles et douloureuses. Alors que pour la RMD, le nouveau sein est ardemment désiré, et ses défauts mieux acceptés au terme d'un processus de deuil bien connu, pour la RMI, l'« adoption » du nouveau sein, remplaçant *imparfait* et *brutal*, peut être difficile !

Dès le début, donc, la RMI a été accusée de ne pas tenir ses engagements sur le plan psychologique. Aujourd'hui encore, les équipes ne lui reconnaissent pas la même place que la RMD, et pourtant...

Les acquis

Quatre indications « idéales » pour les RMI [1]

Il y a quatre situations dans lesquelles la RMI trouve des conditions locales favorables permettant d'espérer les meilleurs résultats esthétiques : mastectomies prophylactiques, mastectomies pour carcinome intracanaire étendu, récurrence de traitement conservateur et traitement conservateur avec marges positives en carcinome intracanaire (dite mastectomie de clôture). En effet, ce sont les quatre indications dans lesquelles la reconstruction ne sera pas irradiée. Or la radiothérapie dégrade fortement le résultat esthétique du sein reconstruit [2]. Pour les récurrences de traitement conservateur, il n'y a généralement pas de réirradiation du sein. Pour les traitements conservateurs avec marges positives en intracanaire, la radiothérapie termine la séquence classique (tumorectomie, chimiothérapie, radiothérapie) et la mastectomie-RMI est réalisée 2 à 4 mois *après*. Pour les carcinomes intracanales étendus enfin, la radiothérapie n'est nécessaire qu'une fois sur 5, devant la découverte histologique d'un contingent infiltrant.

La RMI est validée sur le plan carcinologique [3]

L'attitude standard pour les quatre indications idéales est l'amputation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) avec conservation de l'étui cutané du sein. Cependant, la conservation de la PAM peut se discuter pour les mastectomies

prophylactiques [4]. Pour les cas où une chimiothérapie est finalement nécessaire (récidive de traitement conservateur, découverte d'un contingent infiltrant au sein d'un carcinome intracanalair étendu), la RMI ne rallonge en moyenne que de 2 semaines sa mise en œuvre par rapport à la mastectomie simple [5].

Les patientes sont satisfaites dans 80 % des cas [5]

Sur le plan esthétique, le jugement global des femmes est corrélé à celui des chirurgiens [5]. Les techniques par lambeau (grand dorsal avec ou sans implant, TRAM ou DIEP) donnent globalement de meilleurs résultats que les prothèses seules [6, 8].

Chaque technique donne cependant des résultats différents en termes de forme, de consistance, de chaleur du sein ou de symétrie. Le nombre d'étapes pour parvenir au résultat final dépend aussi de la technique choisie. La RMI, grâce à l'épargne cutanée, donne accès à un choix plus large de techniques, permettant aux patientes d'arbitrer entre méthodes « simples » (par prothèse) et méthodes « naturelles » (par lambeau autologue).

Pour la qualité de vie (QDV) après mastectomie, les indices mesurés par le QLQ-C30 sont meilleurs après RMI [5]. Mais ce résultat brut doit être nuancé : les indices de QDV chez les femmes présentant un carcinome infiltrant ou pour lesquelles le traitement conservateur a échoué, sont déjà moins bons *avant* la mastectomie (fig. 1). Autrement dit, si la QDV à un an est différente entre le groupe RMI et le groupe mastectomie seule, c'est qu'au départ les patientes étaient différentes (effet négatif du pronostic de la maladie).

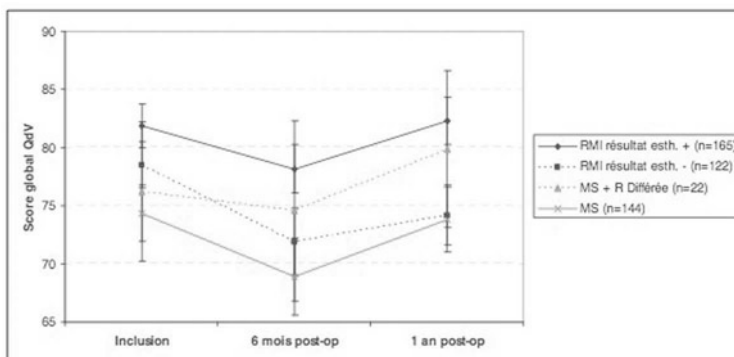


Figure 1 – Qualité de vie (source : INCa).

Les limites

Le score esthétique influence la qualité de vie [5, 6]

Le bénéfice attendu de la RMI peut donc se dégrader avec un résultat esthétique médiocre. Par ailleurs, les « retouches », ou chirurgies de raffinement, concernent 40 à 60 % des patientes selon la technique utilisée [5]. Certes, elles améliorent le résultat esthétique final, mais dégradent la QDV en raison des hospitalisations et des arrêts de travail qui parasitent la vie sociale des patientes. Par ailleurs, en termes de QDV, la RMD « rattrape » la RMI à 1 an. La RMD reste donc une alternative efficace si la RMI n'est pas proposée ou n'est pas souhaitée. Il faut cependant rappeler dans ce cas, que l'éventail des techniques disponibles pourrait être moins large, et que l'utilisation d'un lambeau pourrait alors s'imposer en fonction des conditions locales.

L'accès à la RMI est inégal [7]

Vingt-huit pour cent des cancers du sein nécessitent une mastectomie. C'est 20 000 mastectomies qui sont réalisées chaque année en France ; 13 % bénéficient d'une RMD et 12 % d'une RMI (25 % des femmes bénéficient d'une reconstruction). Cependant, la répartition des RMI est très variable selon le type d'établissement, la région et l'âge.

- Inégalité d'accès à la RMI selon l'établissement : 35 % des établissements qui pratiquent des mastectomies, réalisent 100 % des RMI. Les chances de bénéficier d'une RMI sont deux fois plus importantes en CHU ou en privé qu'en Centre Hospitalier Général. Ce taux est porté à 4 pour les Centres de lutte contre le cancer.
- Inégalité d'accès selon les régions : les femmes habitant en Auvergne, en Normandie ou en Languedoc-Roussillon ont 3 fois plus de chance d'avoir une RMI que celles d'Alsace, du Centre, ou de Martinique.
- Inégalités selon l'âge : les femmes qui bénéficient d'une RMI sont plus jeunes que celles qui n'en bénéficient pas.

Conclusion

La RMI a fait la preuve de son efficacité comme la RMD. Proposer une RMI quand cela est possible permet d'obtenir de meilleurs résultats esthétiques et

autorise un choix plus large de techniques en fonction des priorités exprimées par la patiente (technique simple ou technique « naturelle »). L'exigence de qualité est élevée : le niveau de compétence du praticien doit être à la hauteur de cette exigence, tant les indices de QDV sont corrélés au score esthétique. Le choix de RMI reste toujours celui de la patiente : entendre ce choix, le respecter s'il est négatif, mobiliser les équipes s'il est positif, doit être un objectif de qualité des soins pour tous les acteurs du cancer du sein en France.

Références

1. Ananian P, Protière C, Tallet A, Arnaud S, Julian-Reynier C, Houvenaeghel G (2004) Breast reconstruction after mastectomy for breast cancer: which reconstructive surgical procedure should be retained? *Ann Chir* 129: 192-202
2. Kronowitz SJ, Robb GL (2009) Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *PRS* 124: 395-408
3. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (2007) Recommandations pour la pratique clinique : Saint-Paul-de-Vence « cancers du sein ». Paris : FNCLCC
4. Giard S (2011) Chirurgie prophylactique chez les femmes indemnes appartenant à une famille avec syndrome sein-ovaire (mutation BRCA1/2) e-mémoires de l'académie nationale de chirurgie 10: 060-063
5. Pré rapport du Programme de soutien aux techniques innovantes (2005) STIC-RMI, version 10 (03/11/2011), coordonnateur Pr Jacques Dauplat (non publié)
6. Guyomard V, Leinster S, Wilkinson M (2007) Systematic review of studies of patients satisfaction with breast reconstruction after mastectomy. *Breast* 16: 547-67
7. Cuisenier J, Gathion S, Villet R, Heque D, Dabakujo S (2012) L'Observatoire des reconstructions mammaires. In : Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement. Springer-Verlag, XXVI
8. Heneghan HM, Prichard RS, Lyons R, Regan PJ (2011) Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy. A comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *EJSO* 37: 937e943

Remerciements

Remerciements au Pr J. Cuisenier, au Dr J.-L. Verhaeghe, au Pr F. Guillemin et au Pr J. Dauplat pour leur soutien.

Quelle chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante ?

What kind of surgery after neoadjuvant chemotherapy?

R. Rouzier^{1,2,3}, C. Bezu³, F. Rey¹, C. Coutant⁴, D. Atallah⁵ et E. Chereau^{3,6}

Mots clés : chirurgie néoadjuvante, mastectomie, conservation, ganglion sentinelle

Keywords: neoadjuvant surgery, mastectomy, conservation, sentinel lymph node

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) constitue maintenant une des méthodes standards pour traiter les cancers du sein dans le but de permettre, dans certaines conditions, un traitement conservateur pour des tumeurs initialement avancées [1, 2]. Il est nécessaire d'optimiser l'approche chirurgicale tant pour le traitement de la tumeur mammaire que pour le geste axillaire.

Évaluation du volume tumoral et de l'extension tumorale avant CNA

Imagerie

Il est essentiel d'évaluer objectivement en préthérapeutique le volume et l'extension tumorale, y compris la potentielle multifocalité tumorale et l'envahissement

1 Institut Curie, 92210 Paris-Saint-Cloud

2 Université de Versailles, 78000 Saint-Quentin-en-Yvelines

3 Hôpitaux Universitaires Paris Est-Site Tenon, 75020 Paris, Université Pierre et Marie Curie

4 Centre Georges-François Leclerc-Université de Bourgogne, 21079 Dijon

5 Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban

6 Université Saint-Joseph de Beyrouth, Liban

ganglionnaire. La mammographie, l'échographie et l'IRM sont en général utiles pour surveiller la réponse tumorale au traitement [2]. L'IRM permet d'évaluer plus précisément le diamètre maximum et le volume d'une tumeur avant et après CNA. La réalisation d'une IRM fait partie des indications d'IRM admises par la Haute Autorité de Santé en cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néoadjuvant) [3].

Quelle place pour le ganglion sentinelle avant toute thérapeutique ?

Certaines équipes recommandent de réaliser une procédure du ganglion sentinelle (GS) chez les patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique avant toute thérapeutique en vue d'une stadification initiale encore plus précise. La procédure du GS pourrait permettre d'éviter le curage ganglionnaire axillaire en cas de négativité du GS et de bonne réponse à la CNA [4]. Cependant, la réalisation d'un GS avant la CNA peut faire perdre l'information pronostique ganglionnaire [2].

Repérage de la tumeur et marquage du lit tumoral

La CNA exige une collaboration entre l'oncologue médical, le chirurgien, et le radiologue dans la prise de décision et le suivi des patientes pendant la CNA (tableau I). Si la maladie progresse en cours de CNA, les avantages cliniques de la CNA sont nettement insuffisants et un changement immédiat de traitement est indiqué (utilisation d'un autre agent systémique ou décision d'une intervention chirurgicale) [2, 5]. Néanmoins, ces changements stratégiques sont à l'étude et doivent être évalués de façon prospective dans les essais cliniques. Une documentation précise de la localisation de la tumeur avec un schéma et/ou des photographies (ou les deux) est impérative avant de débiter et en cours de CNA [2, 6]. Différentes procédures de marquage tumoral ont été recommandées : insérer un clip au centre de la lésion, injecter une solution de charbon en intratumoral, ou placer un tatouage sur la peau en regard de la tumeur. La plus utilisée est le clip qui permet un repérage stéréotaxique mammographique de la localisation initiale de la tumeur [6]. Avec l'augmentation du taux de réponse complète, ces procédures normalisées de localisation doivent absolument être développées et recommandées.

Tableau I. Recommandations préthérapeutiques et préchirurgicales.

Consultation initiale
Consultation avec l'oncologue médical et le chirurgien Réalisation d'un schéma annoté Bilan mammaire incluant mammographie, échographie et IRM Cytologie axillaire en cas d'adénopathie suspecte Pose d'un clip au centre de la tumeur Information de la patiente sur les chances de pCR et de conservation mammaire – utilisation éventuelle d'un nomogramme
Consultation mi-parcours
Évaluer la réponse et informer sur le traitement chirurgical Changement de stratégie si évolution sous CNA
Consultation en préopératoire
Bilan d'imagerie Information sur le cahier des charges et les modalités de la chirurgie avec le risque de mastectomie secondaire Discuter l'inclusion dans un protocole de ganglion sentinelle ou un autre protocole (radiothérapie préopératoire pour RMI en cas de nécessité de mastectomie) Discuter l'ablation de la chambre implantable
Choix du traitement local - les indications de possible traitement conservateur
Marge saines (≥ 2 mm) Taille histologique < 2 cm Lésion unifocale Statut ganglionnaire initial N 0-1 Absence d'embolies Si ces quatre conditions sont réunies, le risque de RL à 5 ans est < 5 %

Quelle chirurgie de la tumeur mammaire ?

Le seul bénéfice clairement identifié de la stratégie néoadjuvante est de permettre un traitement conservateur (TC). Cependant, le TC n'est possible que dans 25 à 70 % des cas. Il est possible de prédire la probabilité de TC par l'utilisation d'un nomogramme : <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert2> [7].

Les objectifs et les risques de la conservation mammaire

Le TC réalisé selon un cahier des charges précis expose à un risque raisonnable de récurrence locale (RL) dont le pronostic péjoratif a cependant été démontré [8, 9]. Sur une série consécutive de 257 patientes et un suivi médian de 93 mois, Rouzier *et al.* ont rapporté que la probabilité de RL était augmentée de façon indépendante par un âge ≤ 40 ans, des marges d'exérèse ≤ 2 mm, le caractère prolifératif et

une taille clinique de la tumeur après CNA de plus de 2 cm [10]. La RL était un facteur de risque indépendant de maladie métastatique (risque relatif = 5,34). Après RL, 60 % (± 8 %) des patientes ont développé des métastases à 5 ans. Cette étude démontre l'importance du choix du geste chirurgical conservateur ou non et de l'importance d'obtenir des marges saines (≥ 2 mm).

Cependant, les critères de sélection d'une chirurgie conservatrice du sein après CNA sont mal définis. Pour aider à affiner les critères de sélection et de servir de cadre général pour la prise de décision clinique chez les patients traités par CNA et TC, Chen *et al.* ont développé un index pronostique de RL et récidence locorégionale (RLR). Cet index est basé sur le statut ganglionnaire clinique initial (N2-3), sur la taille anatomo-pathologique résiduelle > 2 cm, sur une lésion résiduelle multifocale, et sur la présence d'embolies lympho-vasculaires [11, 12]. La présence de deux de ces facteurs était associée à un sur-risque de RL et de RLR qui pouvait être réduit par une mastectomie [13]. Le statut des berges n'entraînait pas en compte dans le score proposé. Ceci peut être expliqué par le faible pourcentage (4 %) de tumorectomies avec des berges atteintes, et par le fait que la majorité des patientes recevaient un complément d'irradiation sur le lit tumoral. L'impact de la classification moléculaire est aussi discuté avec notamment un risque de récidence augmenté en cas de tumeur sans récepteurs hormonaux [14].

Peut-on définir un cahier des charges ?

Des recommandations d'experts publiées en 2010 et 2012 conviennent que les décisions thérapeutiques locorégionales doivent être basées à la fois sur les données disponibles en préthérapeutique et sur les résultats histologiques post-chimiothérapie [2, 5, 6]. Le succès de la conservation du sein après une CNA dépend de la sélection rigoureuse des patientes et de l'obtention de marges chirurgicales négatives, à la fois pour le cancer invasif et le carcinome canalaire *in situ*. Quelle que soit la réponse à la CNA, la chirurgie reste nécessaire pour toutes les patientes. En effet, jusqu'à présent, il n'a pas été possible de définir un groupe qui pourrait surseoir à la chirurgie. La taille de la résection doit être décidée en fonction de la taille de la maladie résiduelle après CNA.

Reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire suit les mêmes règles et a les mêmes controverses que pour la chirurgie initiale. Il n'existe ni augmentation du délai à la mise en route

des traitements adjuvants ni risque supplémentaire de complications quand on réalise une reconstruction après CNA [15, 16]. La réalisation d'une reconstruction immédiate est limitée par la nécessité d'une radiothérapie [17] : 1) en cas de reconstruction par prothèse, le risque d'exposition est majeur ; 2) les champs à irradier sont plus difficilement identifiés après reconstruction. Cependant, les indications de radiothérapie après CNA sont mal définies, l'inconnue principale étant la conduite à tenir en cas de non-envahissement ganglionnaire.

Une alternative consiste à réaliser l'irradiation tumeur en place avant de réaliser secondairement une mastectomie avec reconstruction immédiate. Cette séquence ne semble pas augmenter la morbidité ni modifier la survie. Une étude prospective multicentrique devrait démarrer prochainement pour valider cette stratégie.

Quelle chirurgie ganglionnaire ?

Selon la dernière réunion conférence de consensus internationale, la pratique du GS, pour éviter un curage, peut s'envisager en cas d'absence de reliquat clinique axillaire au moment de la chirurgie. Si cette technique est retenue, l'analyse histologique des ganglions doit faire appel à des techniques immunohistochimiques afin affirmer l'absence de tout reliquat tumoral ganglionnaire [5].

La performance du GS a été évaluée dans une méta-analyse rapportant les données de 2 148 patientes [18]. Le taux d'identification du GS était de 91 % et le taux de faux négatifs était de 10,5 %. La valeur prédictive négative était de 89 %. Les études ayant inclus plus de 100 patientes sont rapportées dans le tableau II.

Le risque de faux négatifs est plus important en présence d'adénopathie à l'examen clinique initial. Un essai est en cours en France afin d'évaluer l'efficacité de la technique du GS chez les patientes recevant une CNA pour un cancer du sein [19]. Les patientes ont avant tout traitement, une évaluation clinique et échographique avec éventuellement une cytologie des ganglions suspects. En fonction des résultats de ces examens, les patientes sont réparties dans deux groupes : le groupe 1 correspond aux patientes présentant des ganglions métastatiques prouvés par la cytologie, le groupe 2 aux patientes ne présentant pas de ganglions métastatiques prouvés. Après CNA, les patientes du groupe 1 ont un curage axillaire complet. Les patientes du groupe 2 ont un GS sans curage, excepté en cas d'échec de détection ou d'envahissement d'au moins un GS. L'objectif principal est d'évaluer le taux de faux négatifs dans le groupe 1. Les objectifs secondaires de l'essai sont : évaluer le taux de détection du GS, évaluer

les résultats de l'analyse anatomo-pathologique des GS remaniés par la CNA, évaluer l'impact de l'exploration pré thérapeutique de l'aisselle par échographie et cytologie et enfin le suivi des patientes du groupe avec GS sans curage axillaire complémentaire (groupe 2), en termes de récurrence axillaire à 5 ans.

En conclusion, la chirurgie après CNA se veut de plus en plus conservatrice tant sur le plan mammaire que ganglionnaire. Le cahier des charges est cependant strict.

Références

1. Bear HD. (2010) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer: individualizing locoregional and systemic therapy. *Surg Oncol Clin N Am* 19: 607-26
2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP *et al.* (2012) Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 19: 1508-16
3. L'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. (2010) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/synthese_irm_mammaire.pdf
4. Zhang L, Liu C, Wang W *et al.* (2012) Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surg Oncol* [Epub ahead of print]
5. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD *et al.* (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18: 1927-34
6. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, *et al.* (2010) Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 116: 1184-91
7. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR *et al.* (2006) Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 107: 1459-66
8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E *et al.* (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102
9. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L *et al.* (2004) Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 101: 918-25
10. Rouzier R, Extra JM, Carton M *et al.* (2001) Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 19: 3828-35
11. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK *et al.* (2005) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: A prognostic index for clinical decision-making. *Cancer* 103: 689-95
12. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK *et al.* (2012) Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 19: 901-7

13. Huang EH, Strom EA, Perkins GH *et al.* (2006) Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 352-7
14. Caudle AS, Yu TK, Tucker SL *et al.* (2012) Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res* 14: R83
15. Gouy S, Rouzier R, Missana MC *et al.* (2005) Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival. *Ann Surg Oncol* 12: 161-6
16. Decker MR, Greenblatt DY, Havlena J *et al.* (2012) Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* (in press)
17. Kronowitz SJ, Robb GL (2009) Radiation Therapy and Breast Reconstruction: A Critical Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg* 124: 395-408
18. Ivan Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC *et al.* (2009) Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 45: 3124-30
19. GANEA 2 : Essai évaluant l'efficacité de la technique du ganglion axillaire sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante, chez des patientes ayant un cancer du sein. <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=1543>

Tableau II. Études sur GS après CNA ayant inclus plus de 100 patientes.

Auteur	Méthodologie	N	Stade pré-CNA	ypN+ (%)	Identification (%)	Faux négatif (%) (1-Se)	Faux négatif (%) (1-VPN)
Mamounas <i>et al.</i> , 2005	rétrospectif	428	cN0/cN+	40,8	84,8 (363/428)	10,7 (15/140)	6,9 (15/218)
Yu <i>et al.</i> , 2007	prospectif	127	cN0	59,5	91,3 (116/127)	7,2 (5/69)	9,6 (5/52)
Lee <i>et al.</i> , 2007	prospectif	219	cN+	72,9	77,6 (170/219)	5,6 (7/124)	13,2 (7/53)
Kinoshita, 2007	prospectif	104	cN0	26,9	96,3 (52/54)	14,3 (2/14)	5,0 (2/40)
			cN1-2	57,8	90,0 (45/50)	7,7 (2/26)	9,5 (2/21)
Gimbergues <i>et al.</i> , 2008	prospectif	129	cN0	37,7	93,9 (77/82)	0 (0/29)	0 (0/48)
			cN1-2	61,4	93,7 (44/47)	29,6 (8/27)	32,0 (8/25)
Tausch <i>et al.</i> , 2008	rétrospectif	167	cN0-2	52,8	85,2 (144/169)	7,9 (6/76)	8,1 (6/74)
Classe <i>et al.</i> , 2009	prospectif	195	cN0	26,8	94,6 (123/130)	9,1 (3/33)	
			cN1	35,8	81,5 (53/65)	15,8 (3/19)	
Pecha <i>et al.</i> , 2011	rétrospectif	343	cN0-2	43,5	80,8 (277/343)	19,5 (23/118)	13,1 (23/176)
Alvarado <i>et al.</i> , 2012	prospectif	150	pN1+	58	92,6 (139/150)	23,8 (15/63)	20,8 (15/72)

Autour du cancer du sein

Hormones exogènes et risque de cancer du sein : où en est-on ?

Exogenous hormones and breast cancer risk: where are we?

A. Gompel

Mots clés : estrogènes, progestatifs, contraception, ménopause

Keywords: estrogens, progestins, contraception, menopause

Introduction

Le cancer du sein est multifactoriel. Parmi les facteurs de risque, certains sont de niveau élevé comme les facteurs génétiques, la radiothérapie thoracique et la densité mammaire élevée.

Les facteurs de reproduction associés aux hormones endogènes, l'obésité, l'alcool et les traitements hormonaux sont associés en revanche à des risques plus faibles. Parmi ces facteurs, tous ne sont sans doute pas égaux du fait de l'âge auquel ils interviennent et de la durée d'exposition de la glande mammaire à l'un ou l'autre.

Cependant, curieusement, lorsqu'on utilise des scores de risques comme le score de Gail ou le score modifié de Bartow, la valeur *c*-statistique ne dépasse pas 0,66 [1]. Ceci suggère fortement que d'autres facteurs restent à trouver ou que les interactions entre facteurs existants restent ignorées.

L'incidence du cancer du sein a beaucoup augmenté dans les pays développés. Elle est d'ailleurs très parallèle au niveau de développement de ces pays, comme vient de

le remonter une publication de l'IARC [2]. Dans certains pays moins développés comme l'Inde ou le Pakistan, l'augmentation des cancers du sein est surtout observée chez des femmes non ménopausées, sans que les raisons soient encore connues, mais ces cancers sont souvent très agressifs, et leur biologie sans doute très différente de ceux que l'on diagnostique en majorité dans le monde occidental.

Beaucoup d'articles de revues médicales et de la presse générale ont rapporté une baisse de l'incidence du cancer du sein dans les pays occidentaux suivant l'arrêt drastique des prescriptions de traitements hormonaux de la ménopause (THM) après la première publication de la Women's health initiative (WHI) en 2002 [3].

Qu'en est-il du THM ?

Un sur-risque associé à la prise d'un traitement combiné supérieur/plus rapide que celui associé à la prise d'estrogènes. Un rôle récent de l'insulinorésistance dans ces risques différents. Notion de fenêtre de susceptibilité par rapport à l'âge de la ménopause.

La WHI a comporté deux essais randomisés. Le premier évaluant l'effet du THM combiné américain, estrogènes conjugués équins (ECE) et acétate de médroxyprogestérone (MPA) a inclus environ 16 000 femmes américaines et a montré une augmentation du risque relatif de cancer du sein tout juste significatif puisque l'intervalle de confiance commençait à 1 pour le HR nominal HR : 1,26 (1-1,59) et n'était pas significatif pour le HR ajusté (0,83-1,92) [3]. Une publication ultérieure incluant un plus long suivi a cependant fait apparaître un RR significatif HR = 1,25 (1,07-1,46).

L'essai estrogènes conjugués équins *versus* placebo a inclus 11 000 femmes hystérectomisées et a montré une diminution du RR de cancer du sein chez les femmes traitées HR = 0,77 (0,62-0,95).

Ces essais ont été pratiqués aux États-Unis chez des femmes peu ou pas symptomatiques, majoritairement à distance de la ménopause et obèses ou en surcharge pondérale. Gold standard de l'essai thérapeutique, l'essai randomisé a cependant des limites : il ne répond qu'à la question posée pour les populations étudiées et les produits utilisés. Or, dans le premier essai, les femmes avaient en moyenne 63 ans et plus de 30 % étaient obèses dans le second plus de 40 % étaient obèses.

Les produits utilisés sont ceux employés aux États-Unis mais peu dans le reste du monde.

La plupart des autres études, toutes observationnelles, ont montré un RR différent entre estrogènes seuls et traitement combiné, supérieur et/ou plus précoce avec le THM combiné, en accord avec ces données de la WHI [4]. Cependant dans l'étude E3N française, alors qu'il existe un petit sur-risque avec le traitement estrogénique (RR : 1,29 [1,02-1,65]) et un RR plus élevé avec les progestatifs de synthèse, RR : 1,69 (1,50-1,91), un risque non significatif à 1 a été retrouvé, avec un traitement combiné comportant soit de la progestérone soit de la dydrogestérone [5]. Des données identiques ont été rapportées en Finlande avec la dydrogestérone [6]. Dans la cohorte française, les femmes sont beaucoup plus minces que celles de la WHI. Or, il paraît plausible que, comme cela a été rapporté par plusieurs études, le sur-risque associé au THM soit surtout visible chez les femmes minces. Ceci a longtemps été attribué au fait qu'il pouvait exister un seuil de promotion lié aux estrogènes ; les estrogènes exogènes se rajoutant aux estrogènes endogènes, plus élevés chez les femmes obèses par aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux, n'auraient plus d'effet délétère. Cependant, une autre hypothèse plus plausible est que, selon les données récentes, le THM diminue le risque de diabète de type 2. En effet aussi bien dans les essais randomisés américains que dans l'étude observationnelle française, E3N, la prévalence du diabète de type 2 est diminuée chez les femmes traitées [7]. Ceci pourrait expliquer les différences observées entre les populations de la WHI et celles d'autres études y compris l'étude des infirmières américaines (Nurses' health study). Dans celle-ci, un sur-risque est observé après 15 ans et plus d'utilisation du traitement estrogénique à base d'estrogènes conjugués équinés. Ces femmes étaient à la fois plus jeunes que celles incluses dans la WHI et plus minces. Une autre hypothèse serait que le fait d'administrer des estrogènes à distance de la ménopause comme c'était le cas majoritairement des femmes dans la WHI induirait une apoptose [8]. Enfin, une dernière hypothèse serait que les estrogènes conjugués équinés sont composés de produits agonistes des estrogènes et de molécules ayant des propriétés antagonistes ce qui pourrait expliquer un effet protecteur. Il est cependant à noter que la WHI a duré 5 ans environ et que la période d'observation a sans doute été trop courte pour voir l'effet des estrogènes chez ces femmes obèses à long terme, balance entre un effet protecteur par diminution de l'insulinorésistance et un effet sur la prolifération cellulaire.

Autre facteur de risque de cancer du sein, la densité mammaire élevée : de manière tout à fait intéressante une large étude américaine portant sur plus d'un million de mammographies a confirmé le sur-risque associé à une densité élevée,

que ce soit avant ou après la ménopause et a trouvé que seules les femmes à densité plus élevée avaient un risque supplémentaire de cancer du sein et de manière identique entre ECE seuls et combinés avec le MPA [9]. Cet article suggère aussi un avancement de l'âge au diagnostic sous THM.

Un effet promoteur

Toutes les données s'accordent à montrer que le sur-risque ne persiste pas, que ce sont des durées d'utilisation prolongées qui sont associées à un sur-risque et que l'effet cesse progressivement à l'arrêt du THM. Dans la WHI seules les femmes traitées auparavant au moins 2 ans avaient un RR significatif après l'étude (soit après 5 + > 2 ans de traitement = > 7 ans). La question est de savoir si on avance « simplement » le diagnostic des cancers révélés par le THM ou bien que cet effet promoteur touche des tumeurs qui seraient restées infracliniques. Et si la prise de THM fait perdre des chances en favorisant une biologie plus agressive.

Une modélisation récente essaye de répondre en partie à cette question [8]. Ce modèle basé sur le fait qu'il existe environ 7 % des cancers du sein qui resteraient occultes, corrèle bien avec les données réelles. Il propose que seulement 6,7 % des tumeurs diagnostiquées à 5 ans soient « de novo ». Ils ajoutent que les données suggèrent que le THM raccourcirait le temps de doublement cellulaire des tumeurs occultes de 200 à 150 jours.

La plupart des études ont montré que c'étaient plutôt des tumeurs hormono-dépendantes et de bon pronostic qui étaient diagnostiquées sous THM et en particulier des lobulaires ou mixtes. Cependant, la WHI a, à l'inverse, montré que les tumeurs pouvaient avoir tous les types et avaient un peu plus d'envahissement ganglionnaire. Ceci est de toute façon en cohérence avec un effet promoteur.

Diminution de l'incidence du cancer du sein au moment ou après la publication de la WHI ?

De nombreuses publications ont annoncé cette bonne nouvelle et établi un lien de causalité avec l'arrêt massif des THM [10]. En fait, aux États-Unis, la baisse a démarré avant la publication de la WHI et est sans doute liée en partie seulement à l'arrêt des THM. Dans cet effet, une part est vraisemblablement liée à l'effet promoteur, une part à une baisse de compliance au dépistage décrite en Californie

chez les femmes moins suivies [11]. Un effet de saturation du dépistage, des variations dans l'incidence d'autres facteurs de risque sont aussi possibles [10]. Par exemple en France, la nulliparité a diminué de moitié en 50 ans, l'alcool de 39 %. Dans le modèle proposé pour analyser les effets du THM, de 2002 à 2006, une baisse de 7 % de l'incidence du cancer du sein est prédite alors que c'est plutôt 11-13 % qui a été observé. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que l'incidence avait baissé jusqu'en 2006 et remontait ensuite [12, 13].

La contraception orale estroprogestative et progestative

Les études de cohortes ont montré que globalement il n'y avait pas de sur-risque de cancer du sein avec la contraception estroprogestative (CO) mais qu'il y avait un petit sur-risque chez les femmes en cours d'utilisation augmentant avec la durée d'utilisation d'autant qu'elles étaient jeunes avant la première grossesse menée à terme [14]. Le nombre absolu reste très faible à cet âge.

En ce qui concerne la contraception par progestatifs, la plupart des études n'ont pas montré de risque autre que chez les femmes en cours d'utilisation avec des durées variables parfois courtes, ce qui suggère plus un biais de dépistage qu'un effet réellement causal (tableau I). Les progestatifs analysés sont soit les microprogestatifs et implants, soit le MPA injectable et Mirena® (stérilet (DIU) bioactif). Concernant ce dernier, il existe quatre études de niveau de preuve souvent faible dont trois suggèrent un surrisque. Une première étude finlandaise compare la fréquence attendue d'après des registres de cancer et celle observée par tranche d'âge chez les utilisatrices de Mirena® [15]. Il n'y avait pas de différence significative mais de larges intervalles de confiance. Une seconde ayant porté sur 77 femmes avec cancer du sein suggérait que celles qui avaient conservé Mirena® avaient un peu plus de risque de récurrence [16]. Enfin, une étude cas contrôles suggère un risque plus élevé avec Mirena® seul OR : 1,53 (1,33-1,75) (en péri-ménopausique) et combiné à l'estradiol, OR : 2,07 (1,78-2,41) [17]. Enfin, une étude cas contrôles portant sur 5 113 cancers du sein diagnostiqués entre 2000-2007 et 20 452 contrôles, provenant d'une équipe travaillant avec le laboratoire qui fabrique Mirena®, est en revanche négative [18].

Par ailleurs, il existe deux études françaises d'utilisation des progestatifs dans des indications soit bien précisées dans la première, soit non précisées dans la deuxième.

Tableau I. Progestatifs contraceptifs et risque de cancer du sein.

Microprogestatifs	Implants : Norplant	MPA injectable
Oxford méta-analyse (Contraception, 1996) 725 cas/528 contrôles RR : 1,12 ± 0,064 RR > 4 ans : 1,19 ± 0,153 « similaire aux CO »	CARE study (Contraception, 2004) OR : 0,67 (0,21-2,13) 5 cas et 7 contrôles	Méta-analyse (OMS + Nouvelle-Zélande) 1 768 cas et 13 905 contrôles RR : 1,1 (0,97-1,4) RR : 2,0 (1,5-2,8) utilisatrices en cours ou récente < 5 ans
Swedish Women's life style & Health Cohort Study (Cancer Epidem Biom & Prev, 2002) RR : 1,1 (0,8-1,6) RR : 1,6 (1,1-2,5) utilisatrices en cours ou récente, 27 cas		Oxford méta-analyse (Contraception, 1996) 339 cas/1935 contrôles pas d'effet
		S. Shapiro <i>et al.</i> (Am J Epidemiol, 2000) 484 cas et 1 625 contrôles RR : 0,9 (0,7-1,2)
		CARE study (Contraception, 2004) OR : 0,9 (0,7-1,2)
		Seattle-Puget Sound area (Cancer Res, 2012) RR : non significatif, sauf pour utilisatrices en cours ≥ 12 mois RR : 2,2 (1,2-4,2)

La première étude est une petite étude en termes de nombre de participantes : 1 500 femmes ayant une mastopathie bénigne ou un risque familial suivies à Necker et à l'IGR. À 10 et 20 ans de suivi, les progestatifs pris longtemps et en particulier les norstéroïdes à dose antigonadotrope sont associés à un RR plus faible (tableau IIA) [19]. Dans l'autre étude beaucoup plus puissante en termes d'effectif, ont été incluses plus de 70 000 femmes de plus de 40 ans, mais sans que ni les indications ni les durées/posologies ne soient connues. Dans cette étude, un RR un peu plus élevé est retrouvé au-delà de 4,5 ans d'utilisation et seulement chez les femmes en cours de traitement (tableau IIB) [20]. Là encore, biais de sélection par suivi clinique et mammographique ou effet promoteur à court terme ? Le débat persiste mais de toute façon, l'amplitude des risques reste faible et en concerne sans doute qu'une petite population de femmes.

Tableau II. Progestatifs et risque de cancer du sein : études françaises.**Tableau II. A.** Étude de cohorte IGR/Necker [19].

À 10 ans de suivi : sous norstéroïde (principalement le lynestrenol à 10 mg/j) RR : 0,48 (0,25-0,90)	À 20 ans pour une utilisation > 73 mois Tous : RR 0,45 (0,23-0,87) Norstéroïdes : RR : 0,11 (0,02-0,81) Autre : RR : 0,60 (0,27-1,29)

Tableau II. B. Cohorte E3N [20].

	< 4,5 ans	> 4,5 ans
Utilisatrices en cours	1,09 (0,92-1,29)	1,44 (1,03-2,00)
Anciennes utilisatrices	0,97 (0,87-1,07)	1,06 (0,88-1,27)

Peut-on diminuer ces risques ?

D'après les études sur les facteurs de risque de cancer du sein, contrôler le poids, faire perdre du poids, conseiller l'exercice physique et limiter la consommation d'alcool sont des facteurs plutôt bénéfiques. La prescription de THM à des femmes ayant des densités élevées doit être restreinte à celles dont la qualité de vie est très diminuée par le THM. Le contrôle de la tolérance mammaire doit être rigoureuse. La contraception estroprogestative diminue clairement les risques de cancers de l'ovaire et de l'endomètre et donc le petit sur-risque éventuel de cancer du sein est largement contrebalancé par les bénéfices en termes d'une part d'activité contraceptive et d'autres bénéfices y compris ceux carcinologiques. En ce qui concerne le THM, il est le plus efficace traitement pour maintenir la qualité de vie chez les femmes symptomatiques. La balance bénéfices/risque doit être évaluée comme pour n'importe quel traitement. Les alternatives exposent aussi à des inconvénients et sont moins efficaces pour traiter les signes climactériques.

Références

1. Cummings SR, Tice JA, Bauer S *et al.* (2009) Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 101: 384-98
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2012) Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* [Epub ahead of print]
3. Rossouw JE, Prentice R (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-33
4. Foidart JM, Desreux J, Pintiaux A, Gompel A (2007) Hormone therapy and breast cancer risk. *Climacteric* 10 (Suppl 2): 54-61
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 107: 103-11
6. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O (2009) Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy. *Obst Gynecol* 113: 65-73

7. de Lauzon-Guillain B, Fournier A *et al.* (2009) Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52: 2092-100
8. Santen RJ, Yue W, Heitjan DF (2012) Modeling of the Growth Kinetics of Occult Breast Tumors: Role in Interpretation of Studies of Prevention and Menopausal Hormone Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Epub ahead of print]
9. Kerlikowske KCA, Buist DS, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, Miglioretti DL (2010) Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28: 3830-7
10. Gompel A, Santen RJ (2012) Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 15: 241-9
11. Caan B, Habel L, Quesenberry C, Kushi L, Herrinton L (2008) Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 100: 597-8; author reply 9
12. DeSantis C, Howlader N, Cronin KA, Jemal A (2011) Breast cancer incidence rates in U.S. women are no longer declining. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 733-9
13. Farhat GN, Walker R, Buist DS, Onega T, Kerlikowske K (2010) Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J Clin Oncol* 28: 5140-6
14. Cibula D, Gompel A, Mueck AO *et al.* (2010) Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 16: 631-50
15. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K *et al.* (2005) Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 106: 813-7
16. Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA (2008) Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 90: 17-22
17. Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI (2010) A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. *Intern J Cancer* 126: 483-9
18. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD (2011) Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 83: 211-7
19. Plu-Bureau G, Lê MG S-WR, Thalabard JC, P M-J (1994) Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 70: 270-7
20. Fabre A, Fournier A, Mesrine S *et al.* (2007) Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 96: 841-4

Fertilité et cancer du sein : nouvelles options

Fertility and breast cancer: new options

V. Gayet, B. Boquet, C. Chapron et D. de Ziegler

Mots clés : cancer du sein, préservation de la fertilité

Keywords: breast cancer, preserving fecundity

Le cancer du sein touche de plus en plus de femmes jeunes relevant d'une chimiothérapie adjuvante. La préservation de la fertilité fait désormais partie intégrante de l'offre de soins.

L'incidence du cancer du sein augmente depuis dix ans. Il est aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer : sur 52 000 nouveaux cas par an en France, 7 % (3 640 cas) touchent des femmes de moins de 40 ans [1]. En parallèle, l'oncologie a fait de nombreux progrès aboutissant à une augmentation de femmes jeunes pouvant raisonnablement espérer une vie normale après le cancer et donc concevoir un projet d'enfant. L'impact de la chimiothérapie sur la fertilité est variable et peut entraîner une aménorrhée plus ou moins définitive par insuffisance ovarienne. La préservation de la fertilité doit donc être discutée lors de la prise en charge de ces patientes. Plusieurs options existent.

Impact de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne

La chimiothérapie a un effet variable sur la fonction ovarienne allant de l'aménorrhée transitoire à l'insuffisance ovarienne prématurée. Le cancer du sein est un des cancers

où les chances de grossesse spontanée après chimiothérapie sont les plus élevées compte tenu de la nature de la chimiothérapie utilisée (anthracyclines, taxanes). Les follicules en croissance sont plus sensibles à l'effet de la chimiothérapie que les follicules primordiaux, ce qui explique un retour des cycles menstruels 6 à 9 mois après l'arrêt de la chimiothérapie chez un certain nombre de patientes. Cependant, l'aménorrhée peut être définitive par apoptose des follicules primordiaux. Une enquête réalisée chez des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein (âge moyen au moment du diagnostic : 32,6) avait montré que 70 % des patientes avaient retrouvé une fonction ovarienne 2,8 ans (médiane) après le diagnostic de cancer du sein. 16 % des femmes qui voulaient un enfant au moment du diagnostic avaient été enceintes, ce qui représentait 57 % des femmes qui essayaient d'avoir un enfant au moment du questionnaire [2]. La possibilité d'une reprise spontanée d'une fertilité doit donc être discutée avec la patiente lors de la proposition d'une préservation de la fertilité. La réalisation d'un dosage sanguin d'AMH (hormone anti-müllérienne) avant traitement comparée à un nouveau dosage 6 à 12 mois après chimiothérapie permet de vérifier la récupération de la fonction ovarienne [3-5].

Place des agonistes dans la préservation de la fertilité

L'utilisation d'agonistes de la GnRH entraîne un état d'hypogonadisme prolongé. L'hypothèse d'un effet protecteur des agonistes de la GnRH en cours de chimiothérapie est de bloquer la maturation des follicules primordiaux par l'absence de sécrétion de FSH et de LH et de les soustraire à l'apoptose induite par la chimiothérapie. Ce rationnel est faible car l'initiation de la croissance des follicules primordiaux est indépendante des gonadotrophines. La méta-analyse de la revue Cochrane de 2011 réalisée à partir de 4 études randomisées ne retrouve pas d'amélioration du taux de grossesse après utilisation d'agonistes de la GnRH. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à utiliser les agonistes de la GnRH dans la préservation de la fertilité [6].

Cryoconservation de tissu ovarien

Compte tenu de l'incidence élevée de grossesses spontanées après chimiothérapie pour cancer du sein, la congélation de tissu ovarien ne semble pas une option pour ces patientes [7, 8]. En effet, le retrait de tissu ovarien affectera la fonction ovarienne et risque de compromettre les chances de grossesses spontanées chez ces patientes.

Stimulation ovarienne et vitrification ovocytaire ou congélation embryonnaire

Dans le cancer du sein, la stimulation ovarienne pour cryopréservation ovocytaire est l'option de choix [9]. Dans la séquence habituelle elle doit être réalisée après la chirurgie, mais avant la chimiothérapie, pendant le délai habituellement de 3 à 6 semaines. On utilise un protocole antagoniste, ce qui permet une diminution de la durée de la prise en charge et une diminution du risque d'hyperstimulation [10]. La stimulation par des gonadotrophines qui doit normalement être débutée en début de cycle peut être démarrée en phase lutéale grâce à l'utilisation d'antagonistes qui entraînent une lutéolyse [11-12]. Ceci permet de réduire le délai de prise en charge [13]. Par ailleurs, l'usage de molécules anti-œstrogènes telles que le tamoxifène ou les antiaromatases lors de la stimulation permet de réduire le taux sérique d'œstradiol dans ce contexte de pathologie hormonodépendante [14-20]. De plus, la réalisation d'une fécondation *in vitro* permet de conserver des embryons ou des ovocytes [21] selon le statut marital de la patiente avec des résultats de grossesse satisfaisants.

Conclusion

La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire constitue actuellement l'option la plus sûre de préservation de la fertilité.

Références

1. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J (2011) Chimiothérapie adjuvante de cancer du sein et fertilité : estimation de l'impact, options de préservation et place de l'oncologue. *Bull Cancer* 98: 741-51
2. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J *et al.* (2004) Web-based survey of fertility issues in young women: adjuvant therapy and fertility. *Rev Med Suisse* 112: 1298-300
3. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V *et al.* (2008) Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 90: 395-400
4. Streuli I, Fraisse T, Chapron C *et al.* (2009) Clinical uses of anti-mullerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 91: 226-30
5. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P *et al.* (2010) Anti-mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 20: 280-5

6. Chen H, Li J, Cui *et al.* (2011) Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 9: 11
7. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D *et al.* (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364: 1405-10
8. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG *et al.* (2008) Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 23: 2266-72
9. De Ziegler D, Streuli I, Vasilopoulos I *et al.* (2010) Cancer and fecundity issues mandate a multidisciplinary approach. *Fertil Steril* 93: 691-6
10. Al Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M *et al.* (2011) Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 11: 5
11. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D *et al.* (1992) Spontaneous luteinizing hormone surges can be reliably prevented by the timely administration of a gonadotrophin releasing hormone antagonist (Nal-Glu) during the late follicular phase. *Hum Reprod* 7: 930-3
12. Frydman R, Cornel C, de Ziegler D *et al.* (1991) Prevention of premature lutenizing hormone and progesterone rise with a gonadotrophin releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 56: 923-7
13. Von Wolff, Thaler CJ, Frambach T *et al.* (2009) Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertili Steril* 92: 1360-5
14. Meirow D (2008) Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 536-47
15. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K *et al.* (2007) Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2197-200
16. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G *et al.* (2006) Letrozole reduces estrogen and gonadotrophin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3885-90
17. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R *et al.* (2006) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 85: 1761-5
18. Sonmezer M, Turkçuoglu I, Coskun U *et al.* (2011) Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozol cycles. *Fertil Steril* 95: 2125.e9-11
19. Domingo J, Guillén V, Ayllon Y *et al.* (2012) Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertile Steril* 97: 930-4
20. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 26: 2630-5
21. Oktay K, Cil AP, Bang H *et al.* (2006) Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 86: 70-80

Os et cancer du sein : une relation complexe

Breast cancer and bone: a complex relationship

F. Trémollières

Mots clés : cancer du sein, tissu osseux, densité minérale osseuse élevée, ostéoporose, fracture, inhibiteur de l'aromatase

Keywords: breast cancer, bone, high bone mineral density, osteoporosis, fracture, aromatase inhibitor

Le cancer du sein est une pathologie hormono-dépendante et il a été largement établi que l'estradiol était un facteur important dans sa genèse et son développement. Différentes situations cliniques entraînant une exposition prolongée aux estrogènes (puberté précoce, ménopause tardive) sont des facteurs de risque classiques de cancer du sein. De même, l'obésité, qui s'accompagne d'une production estrogénique endogène plus importante, par augmentation de la conversion des androgènes dans le tissu adipeux, représente une situation clinique à risque de cancer du sein. À l'inverse, la plupart de ces situations cliniques, comme le traitement hormonal de ménopause, sont considérés comme des facteurs de protection vis-à-vis du risque d'ostéoporose.

Plusieurs études épidémiologiques prospectives publiées au cours de ces dernières années ont par ailleurs attiré l'attention sur une association positive entre des valeurs élevées pour l'âge de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de cancer du sein. Cette association épidémiologique pourrait être sous-tendue par un niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme plus élevé que la normale, qui en représenterait le lien physiopathologique commun. Il est en effet important

de rappeler que le tissu osseux est un tissu fortement estrogéno-dépendant. Les ostéoblastes expriment les deux isoformes du récepteur des estrogènes (ER α et ER β), et possèdent tout l'équipement enzymatique nécessaire à une production estrogénique locale (aromatase, 17 β hydroxydésydrogénase). Ainsi, ce tissu pourrait constituer un excellent reflet du niveau d'imprégnation estrogénique de l'organisme, notamment après la ménopause, où la production systémique par les ovaires est remplacée par une production tissulaire, basée sur la conversion *in situ* des androgènes d'origine surrénalienne.

À l'opposé, la plupart des traitements du cancer du sein (en dehors du tamoxifène) ont pour objectif essentiel d'entraîner une carence estrogénique profonde, que ce soit en supprimant la production ovarienne systémique (ovariectomie, agonistes du Gn-RH) ou la conversion périphérique des androgènes en estrogènes (inhibiteurs de l'aromatase), ce qui peut avoir des conséquences délétères sur d'autres tissus hormono-dépendants, dont le tissu osseux.

En pratique, faut-il considérer le cancer du sein comme un facteur de risque d'ostéoporose ?

La réponse à cette question reste difficile car elle doit composer avec le fait que d'une part, beaucoup de femmes présentant un cancer du sein sont globalement à faible risque d'ostéoporose, mais que, d'autre part, la carence estrogénique induite par les traitements adjuvants du cancer du sein est délétère pour le tissu osseux.

Relation entre densité minérale osseuse et risque de cancer du sein

La première étude à avoir soulevé l'hypothèse d'une relation positive entre le niveau de la DMO et le risque de cancer du sein est la grande étude épidémiologique SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) chez 9 600 femmes de plus de 65 ans [1, 2]. Une première analyse publiée en 1996 [1] avait colligé 97 cas de cancer du sein survenus au cours des 3,2 premières années de suivi chez des femmes n'ayant jamais bénéficié d'un traitement hormonal durant la phase post-ménopausique et qui avaient été comparées à 6 750 femmes saines de la cohorte initiale. La DMO avait été mesurée en début de suivi par absorptiométrie monophotonique (SPA) au radius et au calcanéum, et ultérieurement par DXA à la colonne lombaire et au fémur. Après ajustement pour les variables confondantes, il existait une augmentation significative du risque de cancer du sein d'un facteur 2 à 4 chez

les femmes dont la DMO était située dans le quartile des valeurs les plus élevées. Cette association était retrouvée pour les quatre sites osseux mesurés. Le risque relatif de cancer du sein était ainsi de 2,7 (IC 95 % : 1,4-5,3) chez les femmes dont le niveau de DMO mesuré au radius et au calcanéum par SPA était situé dans le quartile des valeurs les plus élevées. Cette relation apparaissait plus marquée pour les tumeurs diagnostiquées à un stade II ou plus (RR = 5,6 [1,2-27,4]) que pour celles de stade I, ce qui pourrait suggérer l'influence de certains facteurs biologiques associés à une DMO élevée (IGF-1, TGF β) sur la croissance tumorale mammaire. Ces premiers résultats ont été étayés par une analyse complémentaire publiée en 2001 [2] avec un suivi plus long de 6,8 ans au cours duquel 315 cas de cancer du sein avaient été identifiés.

Par la suite, plus de 10 études de cohorte ou cas-témoin [3-11] ont confirmé l'existence de cette relation positive entre cancer du sein et valeurs de DMO élevées.

Ainsi, en France, les données issues de l'étude EPIDOS [6] chez des femmes âgées de plus de 75 ans ont montré que les femmes avec les valeurs de DMO les plus élevées avaient un risque de cancer du sein 2,2 à 3,3 fois plus élevé que celles dont les valeurs de DMO étaient les plus basses. Il existait de plus une relation entre le niveau de la DMO et la mortalité par cancer du sein avec un risque 3 fois plus élevé de mortalité chez les femmes dont les valeurs de DMO étaient situées dans le tertile le plus élevé par rapport à celles dont les DMO étaient dans le tertile le plus bas.

Il faut néanmoins remarquer que cette relation est avant tout documentée chez des femmes âgées, à distance de la ménopause. Des données plus récentes chez des femmes en début de ménopause n'apparaissent pas aussi affirmatives, voire sont négatives. Dans une étude prospective chez 2 651 femmes en début de ménopause, suivie en moyenne pendant 13,5 ans, nous n'avons pas été en mesure de retrouver une relation positive entre les valeurs de DMO initiales et le risque ultérieur de cancer du sein [12]. De telles données ont également été rapportées en Angleterre par Stewart *et al.* [13], même si des biais potentiels, liés au fait qu'il existait une forte prévalence de patientes présentant une ostéoporose et que près de 2/3 des femmes recevaient un THM, sont susceptibles d'avoir interféré avec l'analyse des résultats.

On peut néanmoins émettre l'hypothèse que le lien physiopathologique sous-tendant ces deux pathologies, à savoir l'imprégnation estrogénique résiduelle, ne

s'exprimerait préférentiellement qu'à distance de la ménopause. Les données du groupe placebo de l'étude MORE [14] iraient dans ce sens, avec une disparition de la relation entre DMO fémorale et risque de cancer du sein après ajustement pour les concentrations d'estradiol résiduelles. On peut ainsi émettre l'hypothèse de variations d'ordre génétique du métabolisme des estrogènes (par exemple à l'origine d'une sur-expression du gène de l'aromatase) qui conditionnerait l'imprégnation estrogénique tissulaire.

Cette relation entre DMO et risque de cancer du sein est également retrouvée, bien que de manière moins constante, chez les femmes ayant les niveaux de DMO les plus faibles ou une ostéoporose fracturaire, avec un risque de cancer du sein plus faible que chez les femmes à DMO normale. Dans le groupe placebo de la cohorte MORE [14], l'incidence du cancer du sein était plus faible chez les femmes présentant une ostéoporose sévère, avec fractures vertébrales que chez celles ne présentant qu'une ostéoporose densitométrique.

Au total, un niveau élevé de DMO à distance de la ménopause pourrait représenter un marqueur du risque de cancer du sein. De fait, la plupart des femmes âgées présentant un cancer du sein sont à faible risque d'ostéoporose, tout comme les femmes ostéoporotiques pourraient être à plus faible risque de cancer du sein.

Impact des traitements adjuvants du cancer du sein sur le risque fracturaire

Les traitements adjuvants du cancer du sein, en dehors du tamoxifène, ont pour objectif d'entraîner une carence estrogénique profonde avec potentiellement un effet délétère sur le tissu osseux. Ainsi, tous les inhibiteurs de l'aromatase ont pour conséquence un hyper-remodelage osseux et une perte osseuse rapide dès la 1^{re} année de traitement [15-20]. Cet impact osseux apparaît même majeur en cas d'association des agonistes du Gn-RH et des inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme non ménopausée [21].

En termes de risque fracturaire, pratiquement tous les essais sur les IAs ont montré une augmentation de l'incidence fracturaire après 3 à 5 ans de traitement en comparaison aux groupes contrôles (tableau I). Une méta-analyse récente de 7 essais randomisés rapporte une augmentation de 47 % du risque fracturaire (RR = 1,47 [1,34-1,61]) chez les femmes traitées par IAs en comparaison au tamoxifène [22]. Il reste néanmoins difficile de statuer sur l'impact osseux réel

des IAs dans la mesure où le tamoxifène est associé dans la majorité des études à une diminution de près de 50 % du risque fracturaire par rapport à des femmes non traitées.

Tableau I. Taux des fractures ostéoporotiques dans les essais de phase III sur les inhibiteurs de l'aromatase.

Essais	Nombre de fractures/population	Inhibiteurs de l'aromatase	Contrôles	<i>p</i>
Anastrozole				
ATAC	356/5 216	5,9 %	3,7 % ⁽¹⁾	< 0,0001
ABCSG 8/ARNO 95	50/3 224	2,0 %	1,0 % ⁽¹⁾	0,015
ITA	4/448	1,0 %	1,3 % ⁽¹⁾	0,6
Létrozole				
MA 17	140/5 187	3,6 %	2,9 % ⁽²⁾	0,24
BIG 1-98	388/4 895	9,3 %	6,5 % ⁽¹⁾	< 0,001
Exemestane				
IES	125/4 742	3,1 %	2,3 % ⁽¹⁾	0,08

Groupe contrôle : (1) *vs* tamoxifène ; (2) *vs* placebo

Dans l'étude randomisée ATAC, le taux de fractures ostéoporotiques était significativement majoré dans le groupe anastrozole avec un risque relatif (RR) de 1,55 [1,31-1,83] par rapport au tamoxifène [23, 24]. La proportion respective de fractures est de 5,9 %, 3,7 %, et 4,6 % après 2 ans de traitement pour l'anastrozole, le tamoxifène ou l'association anastrozole + tamoxifène. Si seules les fractures ostéoporotiques les plus typiques étaient prises en compte (vertèbres, hanche et poignet), la proportion était respectivement de 2,2 % dans le groupe anastrozole et 1,5 % dans le groupe tamoxifène, la différence n'étant pas significative. Les données de suivi médian à 100 mois [24] montrent une augmentation de l'incidence fracturaire, sans majoration de la différence initialement observée entre les deux groupes (2,93 %/an dans le groupe anastrozole *vs* 1,90 %/an dans le groupe tamoxifène). Cette différence peut néanmoins tout autant s'expliquer, en l'absence d'un véritable groupe contrôle, par l'activité anti-estrogénique de l'IA que par un éventuel effet protecteur du tamoxifène. Lorsque l'incidence fracturaire est analysée en fonction de la durée du traitement, le risque fracturaire augmente de manière relativement rapide chez les patientes traitées par anastrozole avec un maximum à 24 mois, puis une stabilisation ultérieure [24]. Ces données suggéreraient plus la sélection par l'anastrozole d'une sous-population déjà à plus haut risque de fracture lors de l'initiation du traitement, qu'une toxicité osseuse cumulative de l'anti-aromatase. Le risque de fracture du col du fémur apparaissait

particulièrement faible, sans différence significative entre les patientes ayant reçu l'anastrozole et celles traitées par tamoxifène (1,6 % des patientes sous anastrozole *vs* 1,4 % sous tamoxifène). Enfin, le suivi ultérieur à l'arrêt des 5 ans de traitement adjuvant montre une diminution significative du risque fracturaire par rapport à celui observé sous traitement, témoignant de l'absence d'effet rémanent de l'IA avec une absence de sur-risque après la période des 5 ans de traitement entre les deux groupes (RR = 1,03 [0,81-1,31], $p = 0,79$) [24].

Des résultats comparables ont également été rapportés dans d'autres essais (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) trial 8/Arimidex-Nolvadex (ARNO) 95 [25] ; Italian Tamoxifen, Anastrozole trial [26]) évaluant l'effet du relais d'un traitement de 2 ans par tamoxifène par 3 ans d'anastrozole ou la poursuite du tamoxifène. Le nombre de fractures observées était néanmoins très inférieur à celui dans l'essai ATAC.

Pour le létrozole ou l'exemestane, il existe une augmentation de l'incidence fracturaire chez les femmes traitées par rapport à celles recevant le placebo, bien qu'elle n'atteigne pas le seuil de la significativité statistique [27, 28]. Dans l'essai BIG 1-98 [29], un plus grand nombre de fractures a par contre été observé chez les femmes randomisées dès le début de l'essai pour le létrozole par rapport à celles ayant reçu le tamoxifène ($p < 0,001$). Il n'est donc pas impossible que la moindre fréquence des événements fracturaires observée dans les essais MA.17 et IES par rapport à l'essai BIG 1-98 puisse s'expliquer par la persistance d'un effet protecteur du traitement initial par le tamoxifène. De plus, les fractures ont été spécifiquement recherchés dans l'essai BIG 1-98, ce qui n'avait pas été le cas des essais MA.17 et IES, ni dans l'essai ATAC, où ils étaient notés en tant qu'effets indésirables, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de leur fréquence.

En ce qui concerne l'impact à plus long terme, les données restent encore limitées et parfois discordantes. Néanmoins, il semblerait qu'un antécédent de cancer du sein ne représente pas, en particulier lorsqu'il est survenu chez une femme à distance de sa ménopause, un facteur majeur du risque fracturaire (30-32). Pour l'étude la plus récente réalisée à la Mayo Clinic par Melton *et al.* (32), le suivi à 15 ans de 608 patientes traitées pour cancer du sein montre une augmentation significative du risque fracturaire par rapport à l'incidence attendue dans la population vivant à Rochester (RR = 1,8 [1,6-2,1]). Néanmoins, 15 % des fractures enregistrées étaient d'une part des fractures pathologiques (contre 2 % en population générale) et, d'autre part, il existait une incidence élevée de fractures

vertébrales asymptomatiques découvertes de manière fortuite (24 % de l'ensemble des fractures), très certainement en rapport avec un biais de surveillance, puisque par définition elles ne sont pas recherchées spécifiquement chez les femmes asymptomatiques. Une telle proportion de fractures vertébrales est également retrouvée dans l'étude française de Legrand *et al.* (33) mais là également, l'absence d'un véritable groupe contrôle ayant bénéficié de clichés radiographiques systématiques ne permet pas de confirmer une prévalence de fracture plus élevée que pour des femmes de même âge. Dans l'étude de Melton *et al.*, après exclusion des fractures pathologiques et des fractures vertébrales asymptomatiques, le risque relatif de fracture n'était pas majoré de manière significative chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein (RR = 1,2 [0,99-1,3]). L'incidence des fractures non vertébrales et en particulier celle des fractures du col du fémur apparaissait similaire à celle de la population de même âge (RR = 1,1 [0,7-1,6]) avec globalement, la survenue d'une fracture ostéoporotique typique (poignet, vertèbres ou col du fémur) chez 22 % des femmes initialement traitées pour cancer du sein contre 23 % en population de référence ($p = 0,47$).

La principale limite est néanmoins liée au fait que la plupart de ces études d'observation n'intègrent que peu les traitements par IAs d'utilisation plus récente, la majorité des femmes ayant été traitées par le tamoxifène. La situation apparaît par contre toute autre avec une augmentation du risque de fracture ostéoporotique lorsque le cancer du sein est diagnostiqué avant la ménopause (32). Il est alors logique de penser que les effets délétères de la carence estrogénique brutale, marquée et surtout prolongée induite par les traitements adjuvants du cancer du sein, prennent le pas sur le statut osseux endogène des femmes.

En résumé, plusieurs éléments doivent être gardés en mémoire.

- Un niveau élevé de DMO à distance de la ménopause pourrait représenter un marqueur du risque de certains cancers du sein (plus vraisemblablement les cancers invasifs RE+). Le lien physiopathologique commun passerait par les variations individuelles (d'origine génétique) du métabolisme des estrogènes et le gène de l'aromatase pourrait être un candidat probant.
- Le risque fracturaire chez les femmes ménopausées traitées par IAs apparaît peu élevé, de l'ordre de 3 à 6-7 % pour des durées de traitement de 3 à 5 ans. Les effets à plus long terme restent mal évalués. La majorité des études épidémiologiques ne rapportent pas d'augmentation significative du risque de fracture chez les femmes traitées pour un cancer du sein à distance de la ménopause mais elles intègrent peu les traitements par IA, la majorité des femmes ayant reçu du

tamoxifène. Lorsque le cancer est diagnostiqué (et traité) avant la ménopause, le risque de fracture ostéoporotique apparaît beaucoup plus élevé.

- L'évaluation du risque fracturaire est impérative dès le diagnostic de cancer du sein. La prise en charge thérapeutique du risque induit par les IAs doit être discutée au cas par cas. Celle-ci est particulièrement importante chez les femmes les plus jeunes, en cas de ménopause chimio-induite ou secondaire à l'utilisation des agonistes du GnRH et lorsqu'il existe des facteurs de risque additionnels de fracture et notamment une diminution initiale de la DMO.

Références

1. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE *et al.* (2001) Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 12: 213-22
2. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE *et al.* (1997) Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 336:611-7
3. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA (2000) Association between breast cancer and bone mineral density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Maturitas* 36: 27-34
4. Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM *et al.* (2001) Bone mass and breast cancer risk in older women: differences by stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 93: 930-6
5. Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE *et al.* (2001) Bone mineral density and endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women (United States). *Cancer Causes Cont* 12: 213-22
6. Ganry O, Tramier B, Fardellone P *et al.* (2001) High-bone mass density as a marker for breast cancer in post-menopausal women. *Breast* 10: 313-7
7. Nelson RL, Turyk M, Kim J, Persky V (2002) Bone mineral density and the subsequent risk of cancer in the NHANES-I follow-up cohort. *BMC Cancer* 2: 22-31
8. Van der Klift M, de Laet EDH, Coebergh JWW *et al.* (2003) Bone mineral density and the risk of cancer: the Rotterdam study. *Bone* 32: 211-6
9. Nelson DA, Darga LL, Simon MS, Severson RK (2004) Radial bone density and breast cancer risk in white and African-American women. *Osteoporosis Int* 15: 535-40
10. Chen Z, Arendell L, Aickin M (2008) Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score. Results from the Women's Health Initiative. *Cancer* 113: 907-15
11. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu L, Leslie WD (2011) Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 126: 679-86
12. Trémollières F, Pouilles JM, Laparra J, Ribot C (2008) Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporosis Int* 19: 1497-504
13. Stewart A, Kumar V, Torgerson DJ, Fraser WD, Gilbert FJ, Reid DM (2006) Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 16: 1627-32
14. Barrett-Connor E, Cauley J, Kulkarni P *et al.* (2003) Risk-benefit assessment for raloxifene : 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. *Calcif Tissue Int* 72: 335-42

15. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE on behalf of the ATAC Trialists' group (2006) Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turn-over markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21: 1215-23
16. Banerjee S, Smith IE, Folkard L *et al.* (2005) Comparative effects of anastrozole, tamoxifen alone and in combination on plasma lipids and bone-derived resorption during neoadjuvant therapy in the impact trial. *Ann Oncol* 16: 1632-8
17. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI *et al.* (2006) Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years with adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 24: 3629-35
18. Lonning PE, Geisler J, Krag LE *et al.* (2005) Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 5126-37
19. Coleman R, Banks LM, Girgis SI *et al.* (2007) Skeletal effects of exemestane on bone mineral density, bone biomarkers and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 8: 119-27
20. Zaman K, Thürlimann B, Huober J *et al.* (2012) Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol* 23: 1474-81
21. Gnant M, Mlineritsch B, Shippinger W *et al.* (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360: 679-91
22. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A (2011) Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103: 1299-309
23. ATAC Trialists' Group (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359: 2131-9
24. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' group (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 month-analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45-53
25. Jakesz R, Jonat W, Gnant M *et al.* (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366: 455-62
26. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P *et al.* (2006) Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 17 (S7): vii10-4
27. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349: 1793-802
28. Coombes RC, Emma H, Gibson L *et al.* (2004) A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-92

29. Rabaglio M, Sun S, Price KN *et al.* (2009) Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 20: 1489-98
30. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2009) Fracture risk in patients with different types of cancer. *Acta Oncologica* 48: 105-15
31. Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, Laud PW, Nattinger AB (2011) Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. *Osteoporos Int* 22: 2847-55
32. Melton LJ, Hartmann LC, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Khosla M (2012) Fracture Risk in Women With Breast Cancer: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 27: 1196-205
33. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P *et al.* (2012) High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. *Ann Oncol* 23: 1151-6

Ateliers



QUALITÉ DE VIE

- Complications hématologiques des chimiothérapies
D. Kamioner 182
- Peau et phanères
B. Billemont 184
- Recommandations AFSOS-SFPO pour la prise en charge de la dépression chez les patients atteints de cancer : du diagnostic à la prescription
S. Dauchy, F. Barruel, E. Duflot et T. Montaut 188

DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE TRADITIONNELLE À LA CHIRURGIE AMBULATOIRE

- Chirurgie du sein en France : état des lieux actualisé
V.J. Bardou 192
- Contraintes, avantages et perspectives de la chirurgie sénologique en ambulatoire : expérience de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest 193
- Anesthésie locorégionale et cancer : que faut-il en penser ?
J. Raft et C. Meistelman 196

MEMBRE SUPÉRIEUR – LYMPHŒDÈME ET SPORT

- L'épaule et le membre supérieur après traitement du cancer du sein : état des lieux
C. Frey, D. Salet Lizée, C. Dehghani, E. Vincens, A. Kane et R. Villet 202

- Comment j'ai repris l'aviron après un curage axillaire : témoignages
A. Ponsonnet et K. Botcherby-d'Oléon 204
- Facteurs de risque et prévention du lymphoedème après traitement
du cancer du sein
M. Arrault-Chaya 205
- Traitement du lymphoedème
S. Vignes 209
- Pour en savoir plus... 214

GYNÉCOLOGIE

- Entière délégation du suivi en ville après cancer du sein de pronostic
favorable : les résultats du Réseau Gynecoméd Île-de-France
I. Dagousset, C. Dubot, A. Fourquet et S. Fridmann 222
- Pour une bonne prise en charge des patientes à risque familial
de cancer du sein (actualités en oncogénétique)
*C. Rousset-Jablonski, P. This, I. Dagousset, A. de la Rochefordière,
C. Noguès et D. Stoppa-Lyonnet* 227
- Bilan avant induction de l'ovulation chez une femme à haut risque
mammaire
C. Decanter 232
- Troubles climatiques après cancer du sein
*C. Dehghani, C. Frey, E. Vincens, A. Kane, D. Salet-Lizée
et R. Villet* 242

AUTOUR DE LA LACTATION

- La lactation protège-t-elle le sein du cancer ?
*C. Coutant, D. Hudry, S. Sabrina Dridi, L. Bergogne
et C. Loustalot* 248
- Allaitement maternel après cancer du sein
C. Fournis, M.-C. Voltzenlogel, V. Lavoué et J. Levêque 252

- État de l'art sur la prolactine
N. Chabbert-Buffet..... 257

PROTHÈSES MAMMAIRES

- Les différentes prothèses mammaires : de quoi disposons-nous en reconstruction mammaire ?
M.-C. Perrot-Bassoul..... 260
- Analyse rétrospective d'une série de 770 prothèses PIP
K.B. Clough, E. Massey, C. Nos, C. Alaeddine, M. Meunier et I. Sarfati 261
- Aspects réglementaires de la mise sur le marché
F. Labedan..... 263
- Surveillance des prothèses mammaires mises en place – Aspect médical
S. Pétoin..... 265
- Surveillance des implants mammaires mis en place : qui fait quoi et comment y contribuer ?
C. Féchant..... 266

ATELIER DE RADIOLOGIE 1 – L'IMAGERIE INTERVENTIONNELLE MAMMAIRE : COMPRENDRE POUR MIEUX PRESCRIRE

- Microbiopsies ou macrobiopsies écho-guidées des nodules mammaires : le choix des armes
L. Rotenberg 270
- Macrobiopsies diagnostiques : monoblocs ou fragmentaires ?
R. Plantade..... 273
- Macrobiopsie sous stéréotaxie des microcalcifications dans la prise en charge des cancers du sein
B. Scheuer-Niro 276
- Biopsie mammaire sous IRM : indications et limites
J. Chopier et I. Thomassin Naggara..... 280

ATELIER DE RADIOLOGIE 2 – L'IRM MAMMAIRE ILLUSTRÉE :**INDICATIONS ET CLÉS D'INTERPRÉTATION**

- IRM mammaire : les clés de la prescription et du compte rendu
B. Salicru 286
- Les galactophores en IRM : intérêt en clinique
K. Kinkel et J. Chopier 291
- Le rehaussement sans masse : comprendre et gérer
*I. Thomassin-Naggara, J. Chopier, M. Ballester, E. Darai
et S. Uzan* 294
- Valeur prédictive négative de l'IRM : quand et comment l'utiliser ?
*M. Asad-syed, S. Ferron, M. Boisserie-Lacroix
et G. Hurtevent* 298

Qualité de vie

Complications hématologiques des chimiothérapies

Chemotherapy induced haematological disorders

D. Kamioner

Mots clés : chimiothérapie, neutropénie, anémie, troubles de l'hémostase, myélodysplasie

Keywords: chemotherapy, neutropenia, anemia, hemostasis disorders, myelodysplasia

Les complications hématologiques des cancers, anémie, thrombopénie, neutropénie, troubles de l'hémostase peuvent être en rapport non seulement avec l'évolution de la maladie, mais aussi avec les traitements, notamment la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées. Le bénéfice carcinologique des thérapeutiques réputées thrombogènes l'emporte sur le risque thrombotique.

La neutropénie chimio-induite est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité liées à l'infection.

Des réductions de dose et/ou des retards dans l'administration de la chimiothérapie sont fréquents chez les patients qui présentent une neutropénie sévère ou une neutropénie fébrile post-chimiothérapie. Cela peut influencer sur le résultat du traitement, en particulier lorsque l'intention est un traitement curatif.

L'utilisation des facteurs de croissance des globules blancs est efficace et il n'y a pas de différence évidente entre les princeps et les biosimilaires.

Après quelques années de discussions, les agents stimulant l'érythropoïèse, le fer intraveineux et les transfusions sanguines semblent avoir enfin trouvé leurs indications respectives dans le traitement de l'anémie liée au cancer traité par chimiothérapie.

Cependant, rappelons que les transfusions répétées peuvent entraîner une surcharge martiale qu'il convient de reconnaître et traiter si nécessaire.

Les syndromes myélodysplasiques induisent des cytopénies et correspondent, pour la plupart, à des états pré-leucémiques. Certains traitements anticancéreux, radiothérapie, chimiothérapie en sont des facteurs favorisants.

Références bibliographiques

Kamioner D, Aapro M, Cheze S *et al.* (2011) Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et du fer dans l'anémie chimio-induite. *Oncologie* 13 : 833-8

Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F (2012) The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *Oncologist* 17: 715-24

Peau et phanères

B. Billemont

Pour en savoir plus

Kim IR, Cho J, Choi EK, Kwon IG (2012) Perception, Attitudes, Preparedness and Experience of Chemotherapy-Induced Alopecia among Breast Cancer Patients: a Qualitative Study 2012 Asian Pac J Cancer Prev 13: 1383-8

Roe H (2011) Chemotherapy-induced alopecia: advice and support for hair loss. Br J Nurs 20: S4-11

Grevelman EG, Breed WP (2005) Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. Ann Oncol 3: 352-8

This article provides insight into the growth cycle of a hair follicle and the potential impact *chemotherapy* agents can have on this process, which often results in hair loss (*alopecia*). It explores the psychological consequences of *chemotherapy*-induced *alopecia* for an individual as a result of the perceptions of others as well as an individual's perception of his or her self-image. Despite the development of various forms of scalp cooling, *chemotherapy*-induced *alopecia* remains a major side effect for patients receiving *chemotherapy*; however, there have been improvements in wig provision and changing public opinion relating to baldness. Although *chemotherapy*-induced *alopecia* affects both males and females and all age groups, this article focuses on the potential impact for patients receiving *chemotherapy* as a form of treatment for *breast cancer*. As professionals we need to understand the social significance of hair in relation to a person's outward presentation and social

interactions, along with the possible psychological implications of a person losing his or her bodily hair, and not just the head hair. We must aim to minimize the distress *alopecia* can cause by: ensuring we provide patients with up-to-date verbal and written information to enable them to prepare for losing their hair; helping them to preserve their self-image and minimize the psychological consequences of hair loss while receiving *chemotherapy*; and preparing them for their hair re-growth following completion of *chemotherapy*.

van den Hurk CJ, Peerbooms M, van de Poll-Franse LV (2012) Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients – results of the Dutch Scalp Cooling Registry. Acta Oncol 51: 497-504

Chemotherapy-induced temporary hair loss is one of the most common and distressing side-effects of *cancer therapy*. Scalp cooling to reduce this hair loss is a controversial issue for many doctors and nurses. This may be due to inadequate knowledge.

This review from 53 publications and three personal communications focuses on the efficacy of the treatment, side-effects, possible disadvantages and the controversies in these areas.

Scalp cooling has become an increasingly effective method to prevent hair loss, especially when anthracyclines or taxanes are used. Unfortunately, many studies were small and badly designed and are therefore difficult to compare. There is a considerable variation in the success rates in the various studies. This remains unexplained, but the cooling time, the *chemotherapy* used and the temperature seem to be influential. Scalp cooling should not be used if *chemotherapy* is given with a curative intent in patients with generalised haematogenic metastases. The majority of patients tolerate cooling very well.

Scalp cooling is effective but not for all *chemotherapy* patients. Further psychological, clinical and biophysical research is needed to determine exact indications for cooling and to improve the effect, tolerance, side-effects and the cooling procedure. Multicentre trials should be carried out to gather this information.

Kluger N, Jacot W, Frouin E, Rigau V (2012) Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/

cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. Ann Oncol [Epub ahead of print]

Chemotherapy-induced *alopecia* is a frequently occurring side effect of *cancer* treatment with a high psychological impact which can be prevented by scalp cooling. With this multi-centre patient series we estimated the results of scalp cooling for currently used chemotherapies to provide patient information and we identified characteristics associated with the results.

The Dutch Scalp Cooling Registry collected data on scalp-cooled patients in 28 Dutch hospitals. Nurses and patients completed questionnaires on patients, *chemotherapy* and scalp cooling characteristics. Logistic regression analysis was used to examine associated characteristics of the scalp cooling result.

Overall, 50% of the 1411 scalp-cooled patients did not wear a head cover during their last *chemotherapy* session. Patients were satisfied with the results in 8% of cases after TAC *chemotherapy* and up to 95% after paclitaxel treatment. Besides type of *chemotherapy*, higher dose and shorter infusion time, older age, female gender and non-West-European type of hair significantly increased the proportion head cover use. Hair length, quantity, chemical manipulation (dyeing, waving, colouring), wetting hair before scalp cooling, and treatment with *chemotherapy* ever before did not influence the degree of head covering among patients.

Scalp cooling results as recorded in this open patient registry were positive for most regimens, justifying its use by all eligible patients, except for those needing TAC. Lengthening infusion time may improve the results.

To analyze the clinical and histological features of permanent *alopecia* following a sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel regimen for adjuvant *breast cancer* treatment.

Women treated for *breast cancer* by a sequential adjuvant FEC and docetaxel regimen who developed permanent *alopecia* diagnosed between 2007 and 2011 were identified from the Department of Dermatology (Saint-Eloi Hospital, Montpellier, France) and the Department of Medical Oncology (CRLC Val d'Aurelle, Montpellier, France). Data were collected regarding demographics, type of *cancer*, delay of onset after *chemotherapy*, Dermatology Life Quality Index® (DLQI), clinical description of the lesions, scalp biopsies, laboratory explorations investigating steroid hormonal, iron, zinc and thyroid status, *therapy* and outcome.

Twenty white Caucasian females were included. Hair loss presented with a moderate or intense androgenetic-like pattern of scalp *alopecia*. Biopsy specimen

examinations were normal or displayed the androgenetic-like pattern. Laboratory explorations ruled out iron or zinc deficiency and thyroid disorders and confirmed hormonal menopause without hyperandrogenism. The overall mean DLQI score reflected the distressing psychological consequences in the patients' lives. No spontaneous regrowth of the scalp hair was noted. Treatment including vitamins, minoxidil, psoralen and ultraviolet A *therapy* and spironolactone proved to be ineffective.

Permanent and severe *alopecia* is a newly reported complication of the FEC 100-docetaxel *breast cancer* regimen.

Recommandations AFSOS-SFPO pour la prise en charge de la dépression chez les patients atteints de cancer : du diagnostic à la prescription

Guidelines AFSOS-SFPO for depression in cancer patients: from diagnostic to prescription

S. Dauchy¹, F. Barruel², E. Duflot³ et T. Montaut⁴

Mots clés : dépression, symptômes dépressifs, antidépresseurs

Keywords: depression, depressive symptoms, antidepressants

Dix à 20 % des patients atteints de cancer présentent une dépression majeure [1]. Malgré son impact important pour les patients, cette affection est encore sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée. Son repérage systématique est recommandé et a montré sa faisabilité. Il peut être réalisé par les équipes oncologiques par une ou deux questions simples, explorant la tristesse et la perte d'intérêt [2]. Ces questions utilisées isolément permettent cependant surtout de repérer les patients non déprimés [3]. En cas de screening positif, la prise en charge de ceux qui sont potentiellement déprimés reste insatisfaisante. L'efficacité supérieure au placebo des antidépresseurs chez les patients atteints de maladie somatique est établie (OR 2,33, IC 1,8-3, $p < 0,00001$ dans une récente revue *Cochrane*) [4], mais dans de nombreux lieux de soins, les spécialistes de santé psychique ne sont pas disponibles. La coordination du parcours de soin du patient déprimé

1 Institut de Cancérologie Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France

2 Groupe Hospitalier Intercommunal, 93000 Montfermeil, France

3 Centre Alexis Vautrin, 54000 Nancy, France

4 Centre hospitalo-universitaire, 54000 Nancy, France

par l'oncologue, avec l'appui d'une infirmière, apparaît efficace pour établir un diagnostic de dépression et arriver à un traitement effectif [5]. Les équipes oncologiques se considèrent néanmoins souvent insuffisamment formées pour faire un diagnostic de dépression et initier un traitement antidépresseur.

Nous proposons ici un référentiel clinique pour aider ces équipes à mieux diagnostiquer et traiter en première intention la dépression en pratique cancérologique quotidienne.

Ce référentiel est issu du travail d'un petit groupe d'experts de la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO) et de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), en majorité psychiatres et travaillant en cancérologie. Ce travail pragmatique et clinique s'ancre dans une revue non exhaustive de la littérature récente sur le repérage de la dépression et les modèles de prise en charge en oncologie. Après réalisation par le groupe de travail, ce référentiel a été discuté en atelier multidisciplinaire lors d'une demi-journée de travail durant les Journées Nationales des Réseaux Régionaux en Cancérologie (J2R) 2011.

Il comporte un rappel des principales données sur la dépression en cancérologie, en particulier son impact (espérance de vie plus courte, séjours hospitaliers plus longs, problèmes d'observance, plus grande sensibilité à la douleur...) et ses principaux facteurs de risque (jeune âge, antécédents dépressifs, isolement social, maladie avancée, symptômes somatiques non contrôlés...). Puis les principaux symptômes dépressifs permettant le diagnostic d'épisode dépressif majeur selon le DSM-IVR, qu'ils soient somatiques ou psychiques, sont rappelés [6], comme les prises en charge, médicamenteuses [7] et non médicamenteuses, et leur organisation.

La deuxième partie du référentiel est un arbre décisionnel, qui propose :

- une démarche clinique simple pour faire le diagnostic d'épisode dépressif majeur ;
- des repères pratiques pour la prescription d'antidépresseur dans les cas les plus simples ;
- des repères d'orientation vers le psychiatre ou le psychologue.

Cet arbre décisionnel est le premier outil en français destiné à soutenir de façon clinique et pragmatique l'équipe oncologique dans la prise en charge de la dépression, du screening jusqu'au traitement. Dans l'objectif d'améliorer les capacités de prise en charge de ces équipes, ce référentiel sera prochainement publié afin de favoriser sa diffusion. La possibilité de son appropriation par les

équipes oncologiques, et l'impact de son utilisation pour améliorer la prévalence de la dépression non traitée, reste cependant à évaluer.

Les recommandations sont disponibles sur les sites internet de la SFPO www.sfpo.fr et de l'AFSOS www.afsos.org.

Références

1. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H *et al.* (2011) Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 12: 160-74
2. Mitchell AJ, Meader N, Davies E *et al.* (2012) Meta-analysis of screening and case finding tools for depression in cancer: Evidence based recommendations for clinical practice on behalf of the Depression in Cancer Care consensus group. *J Affect Dis* 140: 149-60
3. Meader N, Mitchell AJ, Chew-Graham C *et al.* (2011) Case identification of depression in patients with chronic physical health problems: a diagnostic accuracy meta-analysis of 113 studies. *Br J Gen Pract* 61: e808-20
4. Rayner L, Price A, Evans A *et al.* (2010) Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD007503
5. Ell K, Xie B, Quon B, Quinn DI, Dwight-Johnson M, Lee PJ (2008) Randomized Controlled Trial of Collaborative Care Management of Depression Among Low-Income Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 26: 4488-96
6. Mitchell AJ, Lord K, Symonds P (2012) Which symptoms are indicative of DSMIV depression in cancer settings? An analysis of the diagnostic significance of somatic and non-somatic symptoms. *J Affect Dis* 138: 137-48
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G *et al.* (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373: 746-58

De la chirurgie mammaire traditionnelle à la chirurgie ambulatoire

Chirurgie du sein en France : état des lieux actualisé

V.J. Bardou

Pour en savoir plus

Références traitant de la chirurgie ambulatoire de façon globale et du sein en exemple concret :

ANAP et chirurgie ambulatoire :

<http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/chirurgie-ambulatoire-le-socle-de-connaissance/>

INCa les prises en charge dans le cancer :

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-thematiques/5-prise-en-charge/81-chirurgie.html>

HAS, la chirurgie ambulatoire :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271881/la-chirurgie-ambulatoire

DGOS, législation et cadre réglementaire de la chirurgie ambulatoire :

<http://www.sante.gouv.fr/la-chirurgie-ambulatoire.html>

Contraintes, avantages et perspectives de la chirurgie sénologique en ambulatoire : expérience de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest

F. Dravet

Pour en savoir plus

Dravet F, Belloin J, Dupré PF *et al.* (2000) Classe Place de la chirurgie ambulatoire en chirurgie sénologique. Étude prospective de faisabilité. Ann Chir 125: 668-76

But de l'étude : Le but de cette étude prospective était d'apprécier les possibilités de prise en charge ambulatoire de la chirurgie sénologique, d'évaluer les raisons d'hospitalisation traditionnelle, les causes et le taux de « conversion », et la morbidité postopératoire après chirurgie ambulatoire.

Patientes et méthodes : Au cours de l'année 1999, sur 625 patientes susceptibles d'être prises en charge en chirurgie ambulatoire (chirurgie à visée diagnostique et chirurgie conservatrice du sein), 418 ont été programmées en chirurgie ambulatoire (67 %) et 207 en chirurgie traditionnelle (33 %). Les causes de non prise en charge en chirurgie ambulatoire étaient plus environnementales (64 %) que médicales (16 %).

Résultats : Le taux de conversion a été de 12,4 %. Le taux réel de chirurgie ambulatoire a été de 58,6 %. Les causes de conversion ont été plus souvent médicales (50 %) et environnementales (21 %) que chirurgicales (23 %). La morbidité, hors lymphocèle axillaire, a été équivalente dans les deux modes d'hospitalisation. Après curage axillaire, le taux de lymphocèles a été plus élevé en cas de chirurgie ambulatoire (27,4 % contre 16,1 %).

Conclusion : La chirurgie ambulatoire est une bonne alternative à l'hospitalisation traditionnelle, en sénologie notamment pour la chirurgie à but diagnostique. Pour la chirurgie mammaire avec curage axillaire, ce mode de prise en charge est également possible ; une information claire doit faire accepter la surmorbidity mineure. Une étude sur l'indice de satisfaction des patientes est indispensable.

Dravet F, Dupré P, Peuvrel P *et al.* (2001) La chirurgie du sein peut-elle se faire en ambulatoire, en France ? J Le Sein 11: 161-6

Classe JM, Dupré PF, François T *et al.* (2002) Axillary Padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy. A prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. Arch Surg 137: 169-73

Marchal F, Dravet F, Classe JM *et al.* (2005) Post operative care and patient satisfaction after ambulatory surgery for breast cancer patients. EJSO 31: 495-9

Dravet F, Robard S, Labbe D, Pioud R, Peuvrel P, Classe JM (2007) Chirurgie sénologique oncologique en ambulatoire : avantages et éléments limitants. La lettre du Sénologue 36: 10-4

Dravet F, Peuvrel P, Robard S, Labbe D (2011) Limiting factors for development of ambulatory breast surgery in the French hospital network. J Visc Surg 148: e135-9

Ambulatory breast surgery is not well developed in France. This is especially true for oncologic *procedures*, between January 2005 and June 2006, we performed a retrospective evaluation of the factors thought to limit the development of this type of hospitalization.

The principal limiting factors were distance restrictions (respect of the 100 km perimeter), the complexity of patient management for small *breast* tumors (several practitioners involved) and last, the non-motivating reimbursement policy.

By changing to the Anglo-American ("one day *surgery*", i.e. hospital stay less than 24 hours) or hybrid system (less than 12 hours+1 day *surgery*), *ambulatory surgery* could easily be offered to patients excluded by the current system (*ambulatory* department open less than 12 hours).

Marla S, McMillan DC, Stallard S (2012) Factor's influencing postoperative length of hospital stay after breast cancer surgery. Breast [Epub ahead of print]

As part of a feasibility study to restructure the *breast* cancer services in Glasgow, factors influencing 'postoperative length of stay' (LOS) and bed utilisation in

patients undergoing *surgery* for *breast* cancer were examined. Data for patients admitted at five hospitals between March 2007 and February 2008 was collected prospectively. Age, socio-demographic and clinico-pathologic factors were recorded. Independent affects of variables predicting prolonged LOS were assessed using binary logistic regression analysis. Of the 519 women, 252(49%) had screen-detected cancers with a median LOS of 1 day while 267(51%) had symptomatic cancers with a median LOS of 4 days ($p < 0.001$). On multivariate analysis, axillary procedure performed independently influenced prolonged LOS in both screen-detected and symptomatic cancers. In symptomatic cancers, comorbidities and deprivation also had some influence. While mastectomy with or without axillary *surgery* utilised 51% of the bed days, a further 20% were utilised by patients having re-operations. This study has helped in the planning of *ambulatory surgery* services and inpatient bed requirements for patients undergoing *breast cancer surgery* in Glasgow.

Sabel MS, Jorns JM, Wu A (2012) Development of an intraoperative pathology consultation service at a free-standing ambulatory surgical center: clinical and economic impact for patients undergoing breast cancer surgery. Am J Surg 204: 66-77

Second surgeries represent a significant detriment to *breast* cancer patients. We examined the impact an intraoperative pathology consultation service had on multiple factors of *breast cancer surgery*.

We compared the 8 months before the establishment of a pathology laboratory, when intraoperative pathology consultation was not available, with the 8 months subsequent, when it was performed routinely.

The average number of surgeries per patient decreased from 1.5 to 1.23, and the number of patients requiring one *surgery* increased from 59% to 80%. Re-excisions decreased from 26% to 9%. Frozen section allowed 93% of node-positive patients to avoid a second *surgery* for axillary lymph node dissection. A cost analysis showed savings between \$400 and \$600 per *breast* cancer patient, even when accounting for fewer axillary lymph node dissections based on the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 data.

Incorporation of routine intraoperative margin/sentinel lymph node assessment at an outpatient *breast surgery* center is feasible, and results in significant clinical benefit to the patient. Use of frozen section decreased both the time and cost required to treat patients.

Anesthésie locorégionale et cancer : que faut-il en penser ?

Regional anesthesia and cancer: what do we think?

J. Raft et C. Meistelman

Mots clés : anesthésie locorégionale, bloc paravertébral, cancer, sein

Keywords: regional anesthesia, paravertebral block, cancer, breast

L'anesthésie fait appel à des moyens pharmacologiques et des techniques : les techniques d'anesthésie générale (AG) et les techniques d'anesthésie locorégionale (ALR). L'ALR a pour but d'interrompre transitoirement et sélectivement la transmission des influx nociceptifs grâce à l'injection d'un anesthésique local au voisinage d'une structure nerveuse. L'ALR peut être utilisée seule sans sédation = bloc anesthésique (ex. : bloc de membre en orthopédie). ALR et AG peuvent aussi être associées (ex. : bloc paravertébral thoracique (BPV) pour la chirurgie mammaire = bloc antalgique), car l'ALR ne suffit pas à elle seule à couvrir la période opératoire. Le BPV consiste à injecter un anesthésique local au niveau des racines des nerfs rachidiens qui émergent du canal rachidien par le foramen intervertébral dans l'espace paravertébral. Il était peu utilisé en chirurgie mammaire à cause du risque de pneumothorax car il était réalisé « à l'aveugle » grâce à des repères anatomiques [1]. La ponction échoguidée a récemment permis de réhabiliter ce bloc en termes de sécurité et de fiabilité [2].

La chirurgie carcinologique mammaire a des spécificités propres. Elle est pourvoyeuse de douleurs aiguës sévères, mais aussi de douleurs chroniques plus

difficiles à traiter. Le BPV prend une place importante pour prévenir ces douleurs. L'ALR est également décrite comme un facteur associé à une diminution de l'incidence des récives néoplasiques après chirurgie. Nous allons faire le point de l'ALR en chirurgie cancérologique sur ces deux versants.

Du point de vue analgésique

La chirurgie cancérologique mammaire est pourvoyeuse de douleurs aiguës sévères pouvant retarder les parcours d'hospitalisation rapide, et de douleurs chroniques neuropathiques [3]. Cinquante pour cent des patientes en présentent un an après leur intervention [4]. Une méta-analyse de 2006 conclut à l'absence d'efficacité de l'infiltration péricatrichielle [5]. Elle montre par contre que le BPV permet de diminuer significativement la douleur aiguë, ainsi que l'incidence des nausées vomissements, tous éléments très utiles dans le cadre de la chirurgie ambulatoire. Il y a un intérêt manifeste du BPV sur la prévention des douleurs chroniques : l'intensité de la douleur au repos et en mouvement est moins importante (douleur à 1 an BPV 43 % *versus* contrôle 77 % $p = 0,008$) [6].

La reconstruction mammaire par lambeau autologue s'accompagne de douleurs intenses et prolongées pendant au moins 48 h. Cette chirurgie peut bénéficier d'une analgésie par BPV. Une étude a évalué l'intérêt du BPV lors des plasties mammaires de reconstruction sur la perfusion du greffon musculaire effectué à partir du muscle grand dorsal. La pression tissulaire en oxygène au niveau du greffon est supérieure pendant la durée du bloc grâce à la vasodilatation du bloc sympathique [7].

Du point de vue cancérologique

Le pronostic carcinologique pourrait être lié à la prise en charge anesthésique. Lors de la mobilisation de la tumeur par le chirurgien, il existe une dissémination de cellules cancéreuses. Leur transformation en métastases dépend de l'activité immunitaire antimétastatique avec la capacité de la tumeur à proliférer et générer de nouveaux vaisseaux sanguins. La morphine a malheureusement une action pro-angiogénique. L'immunité à médiation cellulaire joue un grand rôle au travers de 4 types de cellules : les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK [8], les cellules dendritiques et les macrophages. La chirurgie, le stress périopératoire (par l'augmentation de la stimulation β -adrénergique), l'anesthésie et l'analgésie

influencent l'activité de ce système immunitaire en diminuant les fonctions de ces cellules. Une revue de la littérature classe les différents médicaments d'anesthésie, d'analgésie et de modulation sympathique en fonction de leur réponse sur l'activité des lymphocytes NK [8]. Il y a une dépression de l'activité NK avec tous les morphiniques et la kétamine à forte dose. Il y a une préservation de l'activité NK avec les anesthésiques locaux, la kétamine à faible dose, le tramadol et les AINS [8]. Les hypnotiques n'ont, quant à eux, pas d'effet sur cette activité.

L'ALR est décrite comme pouvant être un facteur diminution de l'incidence d'apparition de métastases. Exadaktylos *et al.* montrent dans une analyse rétrospective que le BPV pour la chirurgie du cancer du sein diminue par quatre le risque de récurrence ou de métastases. Sur 36 mois de suivi : une récurrence ou des métastases ont été trouvées chez 6 % des patientes groupe « AG + BPV » (n = 52) contre 23 % groupe « AG + PCA morphine » (n = 79) [9]. Le BPV permet en effet de diminuer les morphiniques per- et postopératoires et donc de diminuer l'action proangiogénique en préservant l'immunité ; avec également une action propre des anesthésiques locaux. D'autres études cliniques autres que la chirurgie mammaire soutiennent cela, comme l'analgésie péridurale dans le cancer du côlon et de la prostate.

Conclusion

Le BPV permet une meilleure prise en charge de la douleur aiguë et chronique en chirurgie mammaire. L'échographie a permis de le réhabiliter. L'ALR est décrite comme pouvant être un facteur de diminution de l'incidence d'apparition de métastases après chirurgie cancérologique. L'anesthésiste peut intervenir par son choix de stratégie de prise en charge sur la modulation de l'activité des défenses immunitaires. La place de l'ALR est donc importante en cancérologie mais mérite d'être encore précisée avec de possibles bénéfices cliniques sur l'augmentation de la survie et/ou la diminution des récurrences secondaires tumorales [10].

Références

1. Bonnet F, Berger J, Ynineb Y, Marret E (2009) Le bloc paravertébral : technique et indications. 51^e Congrès de la Société française d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier Masson SAS
2. Shibata Y, Nishiwaki K (2009) Ultrasound-guided intercostal approach to thoracic paravertebral block. *Anesth Analg* 109: 996-7

3. Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH *et al.* (2005) Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain* 119: 16-25
4. Perkins FM, Kehlet H (2000) Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 93: 1123-33
5. Marret E, Vigneau A, Salengro A *et al.* (2006) Efficacité des techniques d'analgésie locorégionale après chirurgie du sein : une méta-analyse. *Ann Fr Anesth Reanim* 25: 947-54
6. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ (2006) Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 103: 703-8
7. Buggy DJ, Kerin MJ (2004) Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology* 100: 375-80
8. Forget P, De Kock M (2009) L'anesthésie, l'analgésie et la modulation sympathique augmentent-elle l'incidence des récidives néoplasiques après chirurgie? Une revue de la littérature centrée sur la modulation de l'activité des lymphocytes natural killer. *Ann Fr Anesth Reanim* 28: 751-68
9. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC *et al.* (2006) Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 105: 660-4
10. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ *et al.* (2008) Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Cont Clin Trials* 29: 517-26

Membre supérieur – Lymphœdème et sport

L'épaule et le membre supérieur après traitement du cancer du sein : état des lieux

Upper limb and shoulder function after breast cancer treatment: review

C. Frey, D. Salet Lizée, C. Dehghani, E. Vincens, A. Kane et R. Villet

Mots clés : cancer du sein, morbidité, membre supérieur, épaule, prévention

Keywords: breast cancer, morbidity, upper limb, shoulder, prevention

Avec 53 000 nouveaux cas en France en 2011, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme. Son traitement actuel repose sur l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et d'un traitement médical.

La morbidité après traitement du cancer du sein inclut des symptômes sensitivo-moteurs du membre supérieur et de l'épaule, pouvant être invalidants, dont le plus connu et le plus redouté est le lymphœdème [1].

Malgré l'utilisation de techniques chirurgicales d'abord de l'aisselle bien codifiées et l'avènement de la technique du ganglion sentinelle, ainsi que la réduction des irradiations axillaires, ces symptômes restent fréquents [2]. Leur quantification est plus ou moins aisée, notamment à long terme.

En 2012, Hayes *et al.* rapportent que 10 à 64 % des patientes présentent un ou plusieurs symptômes fonctionnels survenant dans les 6 mois à 3 ans après le traitement, et 20 % environ développent un lymphœdème [3].

Une des difficultés réside dans l'évaluation de cette morbidité ; elle repose sur des questionnaires adaptés et un examen clinique orienté [4].

Les stratégies de prévention sont multidisciplinaires, impliquant l'utilisation des traitements les moins invasifs possibles, et d'une rééducation après la chirurgie dans le but de préserver une fonction optimale du membre supérieur et de l'épaule [5]. Une activité physique régulière et progressive permet également de réduire cette morbidité et contribue à l'amélioration de la qualité de vie [6].

Références

1. Arrault M, Vignes S (2006) Facteurs de risque de développement d'un lymphoedème du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Bull Cancer* 93: 1001-6
2. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M *et al.* (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609
3. Hayes SC, Johansson K, Stout NL *et al.* (2012) Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 118 (8 Suppl): 2237-49
4. Schmitz KH, Speck RM, Rye SA, DiSipio T, Hayes SC (2012) Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the Pulling Through Study. *Cancer* 118 (8 Suppl): 2217-25
5. Arrault M, Vignes S (2007) Prise en charge physique du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Bull Cancer* 94: 669-74
6. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB *et al.* (2010) Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA* 304: 2699-705

Comment j'ai repris l'aviron après un curage axillaire : témoignages

A. Ponsonnet et K. Botcherby-d'Oléon

Malgré les mises en garde concernant un possible lymphœdème, Karen s'est remise intensivement à l'aviron, son sport passion, et a même été vice-championne de France, en double mixte vétérans, 7 ans après la tumorectomie ; 2 ans après l'ablation-reconstruction du sein avec un lambeau du grand dorsal.

Après une tumorectomie et le curage axillaire (octobre-décembre 2009), Annie a repris ses activités sportives, notamment le ski de fond et l'aviron même pendant la radiothérapie. Elle a rapidement retrouvé un niveau international avec la participation à 10 compétitions d'aviron en 2010. Treize mois après le curage axillaire, elle a réalisé sa meilleure saison ski de fond, enchaînant 6 marathons internationaux avec succès.



Karen Botcherby-d'Oléon



Annie Ponsonnet avec son équipière Joëlle Thuez (opérée de l'épaule en 2010) après leur victoire aux World Masters à Poznan en Pologne (septembre 2011).



Annie avec Martina Goretzki (Mainz, Allemagne en juillet 2010) après leur victoire à l'European Masters à Munich (7 mois après le curage axillaire).

Facteurs de risque et prévention du lymphœdème après traitement du cancer du sein

Risk factors for developing arm lymphedema and prevention after breast cancer treatment

M. Arrault-Chaya

Mots clés : lymphœdème, secondaire, cancer, sein, facteur de risque, prévention

Keywords: lymphedema, secondary, cancer, breast, risk factor, prevention

La fréquence du lymphœdème du membre supérieur après traitement du cancer du sein varie de 13 à 28 % en fonction des différentes définitions du lymphœdème et de la durée d'observation. Le délai de survenue d'un lymphœdème va de la période postopératoire immédiate jusqu'à plus de 30 ans après le traitement avec un délai médian de 2 ans. Une fois installé, le lymphœdème n'a pas tendance à s'améliorer spontanément, mais plutôt à s'aggraver. L'évolution s'accompagne de modifications tissulaires avec apparition d'une « fibrose », d'une diminution de l'élasticité et d'une augmentation du tissu adipeux avec diminution plus ou moins importante de la composante liquidienne lymphatique, expliquant en partie la chronicité [1]. Certains facteurs de risque de développement d'un lymphœdème après traitement d'un cancer du sein ont été identifiés, et sont liés au traitement et/ou à la tumeur et/ou au patient (tableau I).

Tableau 1. Facteurs de risque de développement d'un lymphœdème du membre supérieur après traitement d'un cancer du sein, d'après Arrault *et al.* [1].

Facteurs dépendant du traitement	– nombre de ganglions enlevés lors du curage axillaire – mastectomie <i>vs</i> tumorectomie – radiothérapie externe, en particulier axillaire – complications postopératoires (lymphocèle, lymphorrhée)
Facteurs dépendant de la tumeur	– tumeurs du quadrant supéro-externe – taille de la tumeur – envahissement ganglionnaire – stade de la tumeur
Facteurs dépendant du patient	– âge – surcharge pondérale lors de la chirurgie du cancer – prise de poids après le traitement – diminution des activités physiques – voyages en avion
Autres	– injections, prélèvements sur le membre pendant les jours suivant la chirurgie du sein – érysipèles – rééducation du membre supérieur au-delà de 90°

Curage axillaire

Le traitement chirurgical du cancer du sein et plus particulièrement le curage axillaire est l'un des principaux facteurs de risque de développer un lymphœdème. Le curage axillaire fait partie intégrante du traitement avec l'ablation des relais ganglionnaires des niveaux I et II de Berg, et peut ainsi interrompre le circuit lymphatique. Le risque de développer un lymphœdème augmente avec le nombre de ganglions disséqués et avec le temps, avec un risque relatif estimé de 1,11 à 1,29 par ganglion [1]. La technique du ganglion sentinelle s'est développée pour diminuer la morbidité du curage axillaire classique mais n'élimine pas totalement le risque mais permet de réduire la fréquence du lymphœdème de 2,5 à 8 % [1, 2].

Radiothérapie

L'irradiation externe, réalisée dans la quasi-totalité des cas en complément de la chirurgie, représente également un facteur de risque important de développer un lymphœdème. Le risque est le plus important après l'irradiation du creux axillaire (de moins en moins pratiquée), mais existe aussi après irradiation des creux sus- et sous-claviculaires, de la chaîne mammaire interne et du sein [1].

Surcharge pondérale

Parmi les facteurs de risque de développer un lymphoedème dépendant du patient, le poids a une importance particulière. En effet, les interactions entre le poids et le lymphoedème ont particulièrement été étudiées dans les lymphoedèmes secondaires du membre supérieur après cancer du sein. Il a ainsi été montré que l'existence d'une obésité en préopératoire augmente le risque de développer un lymphoedème par 3,6 et que la prise de poids dans la période postopératoire favorise aussi la survenue d'un lymphoedème [1, 3-5].

Autres facteurs de risque

La réduction des activités physiques [1], la mobilisation précoce (dès la première semaine après le traitement chirurgical) de l'épaule [6] et les piqûres (prélèvements, perfusions, glycémies capillaires) sur le membre supérieur en postopératoire immédiat majoreraient également le risque d'apparition de lymphoedème [7] sans qu'il soit possible d'extrapoler ces données à distance de la chirurgie.

Mesures de prévention

L'étude de ces facteurs de risque permet aujourd'hui de proposer aux patientes traitées d'un cancer du sein des mesures préventives pour limiter le risque de survenue d'un lymphoedème du membre supérieur. Ainsi, la surveillance du poids et la prise en charge nutritionnelle, nécessaires pour favoriser un amaigrissement en cas de surpoids, sont fondamentales dans la stratégie de prévention et de traitement du lymphoedème [3]. La poursuite des activités physiques (loisirs, sportives, professionnelles) même intenses comme l'haltérophilie diminue le risque de survenue du lymphoedème et améliore la qualité de vie des femmes [8]. Une prise en charge globale du membre supérieur comportant rééducation de l'épaule, massage de la cicatrice, drainage lymphatique manuel et mobilisation et stretching à domicile pendant 3 semaines diminuerait à 1 an l'incidence du lymphoedème [9], alors que les seuls drainages lymphatiques manuels en postopératoire n'ont pas d'effet sur l'incidence à 1 an du lymphoedème [10].

L'utilisation de la technique du ganglion sentinelle et l'amélioration des techniques de radiothérapie font diminuer le risque de lymphoedème. La connaissance

des autres facteurs de risque permet d'envisager une réduction supplémentaire du nombre de lymphoedème dont les retentissements sont à la fois esthétiques, psychologiques et infectieux.

Références

1. Arrault M, Vignes S (2006) Facteurs de risque de développement d'un lymphoedème du membre supérieur après traitement du cancer du sein. *Bull Cancer* 93: 1001-6
2. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT *et al.* (2008) Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 26: 5213-9. Erratum in *J Clin Oncol* 2010; 28: 1808
3. Shaw C, Mortimer P, Judd PA (2007) A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 110: 1868-74
4. Vignes S, Arrault M, Dupuy A (2007) Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol* 46: 1138-42
5. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM (2011) Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 19: 853-7
6. Todd J, Scally A, Dodwell D *et al.* (2008) A randomised controlled trial of two programmes of shoulder exercise following axillary node dissection for invasive breast cancer. *Physiotherapy* 94: 265-73
7. Clark B, Sitzia J, Harlo W (2005) Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 98: 343-8
8. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB *et al.* (2010) Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA* 304: 2699-705
9. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A *et al.* (2010) Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial (Abstract). *Br Med J* 340: b5396
10. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I *et al.* (2011) Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial (Abstract). *Br Med J* 343: d5326

Traitement du lymphœdème

Lymphedema treatment

S. Vignes

Mots clés : lymphœdème, traitement, physiothérapie, bandages peu élastiques, compression.

Keywords: lymphedema, treatment, physiotherapy, low stretch bandage, compression

Les lymphœdèmes des membres sont dus à un dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe. Les lymphœdèmes secondaires aux traitements du cancer du sein sont les plus nombreux en France avec une fréquence estimée entre 15 et 20 % après curage axillaire et entre 2,5 à 9 % avec la technique du ganglion sentinelle [1]. Il s'agit d'une maladie chronique, dont les risques principaux sans traitement sont l'augmentation progressive de volume, la survenue de complications infectieuses (érysipèles) et le retentissement sur la qualité de vie.

Rappel physiopathologique

Le système lymphatique a pour fonction de réabsorber les liquides, les ions, les cellules (lymphocytes) et les protéines du secteur interstitiel à partir des capillaires lymphatiques initiaux. L'accumulation de protéines dans l'espace extracellulaire secondaire à la stase lymphatique entraîne une stimulation des fibroblastes avec une production de collagène, une activation des kératinocytes et des adipocytes associées à une destruction des fibres élastiques. L'évolution du lymphœdème, initialement liquidien, se fait donc vers une pathologie tissulaire, avec une augmentation du tissu adipeux, un épaissement et une « fibrose » cutanée.

Traitement du lymphœdème : la physiothérapie décongestive complète

La physiothérapie décongestive complète est le terme utilisé pour définir le traitement du lymphœdème [2]. Elle a fait l'objet d'une fiche de bon usage publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) [3].

Schéma thérapeutique

Le traitement comprend deux phases distinctes dont la première, dite « intensive », est destinée à réduire le volume du lymphœdème, et est basée sur l'association de bandages peu élastiques monotypes, de drainages lymphatiques manuels, d'exercices sous bandages et de soins de peau alors que la deuxième, dite « d'entretien », vise à maintenir le volume réduit à long terme voire à poursuivre la réduction volumétrique.

Bandages peu élastiques monotypes

Les bandages représentent l'élément essentiel pour réduire le volume du lymphœdème. Il s'agit de poser, sans les serrer, des bandes à allongement court (< 100 %) (Somos[®], Comprilan[®], Rosidal K[®]) sur un capitonnage fait, soit de coton (ouate Cellona[®]), soit de mousse simple (mousse NN[®]) ou alvéolée (Mobiderm[®]). Ces bandages sont appelés multicouches monotypes car il y a superposition de 2 à 5 épaisseurs du même type de bande. Les bandages gardés 24 heures sur 24 et entraînent des réductions de volume comprises entre 25 et 73 % avec des durées de traitement variant de 1 à 4 semaines. Ces bandages sont différents des bandages multicouches multitypes composés de l'association de bandes ayant des allongements différents (dont des bandes élastiques, type Biflex[®]) utilisés en pathologies vasculaires mais non recommandés par la HAS [3].

Auto-bandages

L'apprentissage des auto-bandages fait partie intégrante de l'éducation thérapeutique des patients et favorise leur autonomie. Les techniques sont simplifiées et enseignées par les kinésithérapeutes pour que les bandages soient faits la nuit à une fréquence d'au moins trois par semaine. Ces bandages nocturnes associés

au port d'une compression élastique la journée permettent après un traitement intensif de stabiliser le volume du lymphœdème à 6 et 12 mois, voire de le diminuer davantage [4].

Drainages lymphatiques manuels

Utilisés seuls, les drainages lymphatiques manuels ont un effet très faible voire nul sur le volume du lymphœdème. Réalisés avant les bandages peu élastiques, ils ont un petit effet synergique sur la réduction de volume, en particulier lorsque ce dernier est modéré [5]. Ils ne sont cependant pas indispensables dans la phase d'entretien en termes de maintien ou de réduction volumétrique [6]. Ils peuvent apporter à certains patients un confort, un effet relaxant et une diminution de la tension cutanée. De plus, ils sont également utiles dans les lymphœdèmes proximaux touchant le sein ou la paroi thoracique.

Soins de peau, prévention des érysipèles

Toute effraction cutanée, même minime, peut représenter une porte d'entrée infectieuse. Le port de gants est vivement recommandé dans les situations à risque de blessures : jardinage, prise de plats chauds. Les érysipèles peuvent être récidivants et participer à l'augmentation du volume du lymphœdème.

Compression élastique

Les compressions sont indispensables pour maintenir au long cours le bénéfice obtenu après la réduction de volume de la phase intensive. Le type de compression doit être adapté au lymphœdème : manchon avec ou sans mitaine attenante (couvrant la main), gantelet prenant les doigts. Les compressions de classe 3 (20-36 mmHg) ou 4 (> 36 mmHg) sont proposées et sont réalisées sur mesure par un orthésiste ou un pharmacien orthopédiste et sont remplacées tous les 3 à 4 mois.

Autres mesures

Conseils

Il s'agit de mesures de prévention dont l'objectif serait d'éviter l'aggravation du lymphœdème. Ces mesures reposent le plus souvent sur des données consensuelles

mais empiriques. Les conseils classiques qui sont d'éviter les activités répétitives, la prise de la pression artérielle, la pratique de prélèvement sanguin, le port de charges lourdes, ne reposent sur aucune donnée scientifique. Les activités physiques (même intenses) peuvent être faites sans restriction, à la condition qu'elles soient encadrées par des professionnels à la phase initiale, progressives et guidées par le ressenti des patientes [7].

Poids

Un index de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$ (définissant l'obésité) en préopératoire est un facteur de risque pour l'apparition d'un lymphoedème avec un odds-ratio de 3,6 [8]. La fréquence des lymphoedèmes les plus volumineux est également supérieure chez les obèses. Ainsi, la prise en charge nutritionnelle est donc fondamentale dans la stratégie de traitement du lymphoedème.

Chirurgie

De nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées, comportant deux stratégies différentes : la première consistant à enlever le tissu lymphoedémateux (chirurgie de résection, liposuction), la seconde, destinée à « réparer » le système lymphatique (anastomoses lympho-veineuses, greffe de ganglion autologue). En dehors des chirurgies de résection, les techniques de reconstruction, peu voire non pratiquées en France, n'ont pas fait l'objet d'études suffisamment rigoureuses sur le plan méthodologique pour qu'il soit possible d'apprécier leurs intérêts, leur innocuité et surtout leurs indications [9].

Références

1. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT *et al.* (2008) Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 26: 5213-9
2. Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA *et al.* (2003) Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol* 13: 290-301
3. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques_2010-12-16_11-04-22_128.pdf
4. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A (2007) Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 101: 285-90

5. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW *et al.* (2004) The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 86: 95-106
6. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A (2011) Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. *Support Care Cancer* 19: 935-40
7. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A *et al.* (2009) Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 361: 664-73
8. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM (2011) Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 19: 853-7
9. Cormier JN, Rourke L, Crosby M *et al.* (2012) The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol* 19: 642-51

Pour en savoir plus...

L'épaule après cancer du sein

Levy EW, Pfalzer LA, Danoff J (2012) Predictors of functional shoulder recovery at 1 and 12 months after breast cancer surgery. Breast Cancer Res Treat 134: 315-24

The objective of this study are (1) to determine if upper extremity function, as represented by shoulder ROM, self-reported symptoms and upper extremity functional limitations in activities of daily living could be predictively related to demographic and cancer characteristics post-surgery for breast cancer. And (2) to examine if variables related to early onset impairment contribute to late onset impairments in women after breast cancer surgery. Subjects were assessed preoperatively and 1, 3, 6, 9, and 12+ months post breast cancer surgery for impairments and symptoms and at 12+ months for shoulder functional limitations using a physical therapy surveillance model. Body weight, shoulder ROM, manual muscle testing, and upper limb volume were recorded. At 12+ months, the Harvard Alumni Health Study Physical Activity Questionnaire, and an Upper Limb Disability Questionnaire were administered. Symptoms and ROM impairments were compared by functional limitations. Characteristics significantly associated with early ROM impairment (but not later impairment) were axillary lymph node dissection, removal of ≥ 15 nodes, mastectomy surgery and stage II breast cancer. Positive nodes, older age, and BMI ≥ 25 were significantly associated with reduced shoulder ROM at 12+ months. At 12+ months, only 10 % of the patients experienced ROM impairments while rates of self-reported symptoms in the affected upper extremity at 12+ months were as follows: pain-49 %, weakness-47.1 %, numbness-55.9 %, feeling tired-42.5 %. The majority of patients used the affected upper extremity for reaching without limitation, but ≥ 35 % reported limitation with household chores, carrying and lifting. Difficulty carrying and lifting could be predicted by BMI ≥ 25 and use of the dominant affected upper limb. Different factors are associated with early versus later ROM loss. Symptoms reported by breast cancer survivors are frequently associated with

functional limitations in upper extremity tasks and warrant intervention. Physical therapy using a prospective surveillance model of care may reduce severity of ROM loss, symptoms and functional upper extremity limitations 1 year after breast cancer surgery.

Binkley JM, Harris SR, Levangie PK (2012) Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 118 (8 Suppl): 2207-16

Women's experience of breast cancer is complex, affecting all aspects of life during and after treatment. Patients' perspectives about common impairments and functional limitations secondary to breast cancer treatment, including upper extremity motion restriction, lymphedema, fatigue, weight gain, pain, and chemotherapy-induced peripheral neuropathy, are addressed. Women often report being uninformed regarding these side effects and surprised that they do not always disappear after treatment, but remain part of their lives. Breast cancer patients express strong, unmet needs for education, information, and intervention for these side effects. Evidence suggests that rehabilitation and exercise are effective in preventing and managing many physical side effects of breast cancer treatment. Nevertheless, few women are referred to rehabilitation during or after treatment, and fewer receive baseline assessments of impairment and function to facilitate early detection of impairment and functional limitations. The prospective surveillance model of rehabilitation will serve the needs of women with breast cancer by providing education and information about treatment side effects, reducing the incidence and burden of side effects through early identification and treatment, and enhancing access to timely rehabilitation. Integration of exercise as a component of the model benefits patients at every phase of survivorship, by addressing individual concerns about exercise during and after treatment and highlighting the important contribution of exercise to overall health and survival. The prospective surveillance model of rehabilitation can meet the evident and often expressed needs of survivors for information, guidance, and intervention--thus addressing, and potentially improving, overall quality of life for individuals diagnosed with and treated for breast cancer.

Hayes SC, Johansson K, Stout NL (2012) Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 118 (8 Suppl): 2237-49

The purpose of this paper is to review the incidence of upper-body morbidity (arm and breast symptoms, impairments, and lymphedema), methods for diagnosis, and prevention and treatment strategies. It was also the purpose to highlight the evidence base for integration of prospective surveillance for upper-body morbidity within standard clinical care of women with breast cancer. Between 10% and 64% of women report upper-body symptoms between 6 months and 3 years after breast cancer, and approximately 20% develop lymphedema. Symptoms remain common into longer-term survivorship, and although lymphedema may be transient for some, those who present with mild lymphedema are at increased risk of developing moderate to severe lymphedema. The etiology of morbidity seems to be multifactorial, with the most consistent risk factors being those associated with extent of treatment. However, known risk factors cannot reliably distinguish between those who will and will not develop upper-body morbidity. Upper-body morbidity may be treatable with physical therapy. There is also evidence in support of integrating regular surveillance for upper-body morbidity into the routine care provided to women with breast cancer, with early diagnosis potentially contributing to more effective management and prevention of progression of these conditions.

Sport et témoignages

Harris SR (2012) «We're All in the Same Boat»: A Review of the Benefits of Dragon Boat Racing for Women Living with Breast Cancer. Evid Based Complement Alternat Med 2012: 167651

This narrative review summarizes findings from quantitative and qualitative research literature that has been published over the past 15 years since an initial, community-based pilot study first challenged the long-held medical belief that vigorous, upper-body exercise would lead to lymphedema in women who were at risk due to treatments for breast cancer. Dragon boat racing originated in China more than 2000 years ago and has become a popular recreational and competitive sport around the world. From the advent of the world's first breast cancer survivor dragon boat team, Abreast in a Boat launched in Vancouver, British Columbia, in 1996, there are now more than 140 breast cancer survivor dragon boat teams paddling and competing in 12 different countries. The wealth of quantitative and qualitative research that has ensued since that pilot study

further supports the initial hypothesis that resistance exercise, for example, dragon boat paddling, is not only safe for women recovering from conventional breast cancer therapies but also shows that dragon boating has been embraced as a complementary exercise therapy by the cancer survivors participating in this magical sport

Lymphoedème

Rodríguez-Bujaldón A, Vázquez-Bayo MC, Galán-Gutiérrez M (2006) Angiosarcoma in chronic lymphedema. *Actas Dermosifiliogr* 97: 525-8

Angiosarcoma that develops on a limb with chronic lymphedema is called Stewart-Treves syndrome. This typically appears as a complication of a long course lymphedema located on the arm, after mastectomy and/or radiotherapy due to breast cancer. There are cases of Stewart-Treves syndrome in chronic lymphedema in the upper limb contralateral to the breast treated for cancer and in chronic lymphedema of the leg. We present two cases of this syndrome. The first corresponds to a typical syndrome of Stewart-Treves in an 83-year-old woman who was diagnosed of angiosarcoma in a chronic lymphedema territory secondary to mastectomy and radiotherapy due to breast cancer. The second case is much rarer, since it is a case of diffuse angiosarcoma of the leg in a 42-year-old man with a history of lymphedema. Due to the aggressive nature of this syndrome, knowledge and research on its treatment are necessary

Kopec JA, Colangelo LH, Land SR *et al.* (2012) Relationship Between Arm Morbidity and Patient-Reported Outcomes Following Surgery in Women with Node-Negative Breast Cancer: NSABP Protocol B-32. *J Support Oncol* [Epub ahead of print]

The impact of arm morbidity following *breast cancer* surgery on patient-observed changes in daily functioning and health-related quality of life (HRQoL) has not been well-studied.

To examine the association of objective measures such as range of motion (ROM) and *lymphedema*, with patient-reported outcomes (PROs) in the arm and *breast*, upper extremity function, activities, and HRQoL.

The National Surgical Adjuvant *Breast* and Bowel Project Protocol B-32 was a randomized trial comparing sentinel node resection (SNR) with axillary dissection

(AD) in women with node-negative *breast cancer*. ROM and arm volume were measured objectively. PROs included symptoms; arm function; limitations in social, recreational, occupational, and other regular activities; and a global index of HRQoL. Statistical methods included cross-tabulations and multivariable linear regression models.

In all, 744 women provided at least 1 postsurgery assessment. About one-third of the patients experienced arm mobility restrictions. A similar number of patients avoided the use of the arm 6 months after surgery. Limitations in work and other regular activities were reported by about a quarter of the patients. In this multivariable analysis, arm mobility and sensory neuropathy were predictors of patient-reported arm function and overall HRQoL. Predictors for activity limitations also included side of surgery (dominant vs nondominant). Edema was not significant after adjustment for sensory neuropathy and ROM.

Arm mobility and edema were measured simultaneously only once during the follow-up (6 months).

Clinical measures of sensory neuropathy and restrictions in arm mobility following *breast cancer* surgery are associated with self-reported limitations in activity and reductions in overall HRQoL.

Kwan ML, Shen L, Munneke JR *et al.* (2012) Patient awareness and knowledge of breast cancer-related lymphedema in a large, integrated health care delivery system. *Breast Cancer Res Treat* 135: 591-602

Breast cancer patients have voiced dissatisfaction regarding their education on breast cancer-related lymphedema risk and risk reduction strategies from their clinicians. Informing patients about lymphedema can contribute to decrease their risk of developing the condition, or among those already affected, prevent it from progressing further. In this cross-sectional study, a lymphedema awareness score was calculated based on responses to a brief telephone interview conducted among 389 women diagnosed with invasive breast cancer at Kaiser Permanente Northern California from 2000 to 2008 and had a previous record of a lymphedema-related diagnosis or procedure in their electronic medical record. During the telephone interview, women self-reported a lymphedema clinical diagnosis, lymphedema symptoms but no lymphedema diagnosis, or neither a diagnosis nor symptoms, and responded to questions on lymphedema education and support services as well as health knowledge. Multivariable logistic regression [odds ratio

(OR) and 95 % confidence interval (CI)] was used to determine the associations of selected sociodemographic and clinical factors with the odds of having lymphedema awareness (adequate vs. inadequate). The median (range) of the lymphedema awareness score was 4 (0-7). Compared with patients <50 years of age, patients 70+ years of age at breast cancer diagnosis had lower odds of adequate lymphedema awareness (OR 0.25; 95 % CI 0.07, 0.89), while patients 50-59 and 60-69 years had greater odds of adequate awareness although not statistically significant (OR 2.05; 95 % CI 0.88, 4.78 and OR 1.55; 95 % CI 0.60, 4.02, respectively; p for trend = 0.09). Higher educational level and greater health literacy were suggestive of adequate awareness yet were not significant. These results can help inform educational interventions to strengthen patient knowledge of lymphedema risk and risk reduction practices, particularly in an integrated health care delivery setting. With the growing population of breast cancer survivors, increasing patient awareness and education about lymphedema risk reduction and care after cancer diagnosis is warranted.

Gynécologie

Entière délégation du suivi en ville après cancer du sein de pronostic favorable : les résultats du Réseau Gynecoméd Île-de-France

Delegation of post-treatment breast cancer monitoring to primary-care physicians: Organization and results in the metropolitan Paris region

I. Dagousset¹, C. Dubot², A. Fourquet³ et S. Fridmann¹

Mots clés : suivi, cancer du sein, médecine de ville, réseau

Keywords: follow-up, breast cancer, primary care

Introduction

Avec 53 000 nouveaux cas estimés en France en 2011, l'incidence du cancer du sein augmente de façon importante et constante depuis 25 ans [1]. La proportion de femmes atteintes de cancer du sein et survivantes à 5 ans est estimée à 80 % [1]. Ces patientes doivent bénéficier d'une surveillance prolongée, puisqu'elles restent exposées toute leur vie à un risque de récurrence et que la précocité du diagnostic des récurrences conditionne leur survie [2-4].

1 Réseau Gynecoméd IdF, 75017 Paris, France

2 AP-HP, service d'oncologie médicale, hôpital Tenon, université Pierre-et-Marie-Curie - Paris-VI, 75020 Paris, France

3 Institut Curie-Site Paris, service de radiothérapie, 75005 Paris, France

Mais la régularité de la surveillance de cette population à forte prévalence ne pourra être assurée que par le biais d'une juste répartition des tâches entre la ville et l'hôpital.

En 1998, le Réseau Gynecomed organise avec l'Institut Curie la possibilité pour les femmes d'un suivi entièrement délégué aux médecins de ville, membres du Réseau. À partir de 2003, le Réseau s'élargit à d'autres établissements franciliens. À ce jour, le Réseau réunit 287 médecins de ville et 11 établissements sur Paris et sa région.

Méthode

Population

La délégation entière du suivi à la ville concerne les patientes traitées pour des cancers de pronostic favorable. Premièrement, les femmes traitées par chirurgie seule ou par traitement conservateur associant chirurgie et radiothérapie avec ou sans hormonothérapie adjuvante (*i.e.* cancers infiltrants N- présentant moins de 2 des facteurs de risque suivants : taille > 21 mm, grade II ou III, récepteurs hormonaux négatifs, embolies vasculaires, prolifération élevée).

Deuxièmement, sont éligibles les femmes traitées et suivies depuis plus de 5 ans qui, quel que soit leur traitement, n'ont pas présenté de rechute.

Les critères d'exclusion sont : cancers du sein infiltrants présentant des facteurs de risque importants de rechute, femmes jeunes (< 41 ans), formes familiales avec ou sans mutation identifiée, patientes participant à des essais thérapeutiques.

Enfin, la patiente doit avoir été adressée par un médecin de ville membre du réseau qui s'est engagé à assurer le suivi entièrement délégué (charte). Et la patiente doit avoir accepté d'être suivie entièrement en ville, et signé un consentement.

Protocole médical et organisationnel du suivi

À l'issue du traitement ou après 5 ans de suivi hospitalier, le médecin du centre propose à la patiente le suivi par son médecin entièrement en ville. Le suivi est réalisé exclusivement en ville par les médecins membres selon le protocole établi en commun avec l'ensemble des équipes hospitalières et en accord avec les recommandations nationales et internationales (INCa, ESMO, ASCO). Ce

protocole prévoit une consultation tous les 6 mois pendant les 5 premières années puis une consultation annuelle à vie, et une mammographie annuelle. Les autres examens ne se font que sur signes d'appel. À chaque consultation, le médecin de ville transmet une fiche de suivi à l'établissement où la femme a été traitée. Cette fiche actualise le dossier de la patiente et les bases de données de l'hôpital. Cette fiche permet également de savoir si la patiente a consulté ou non dans les délais prévus par le protocole. Et en l'absence de consultation dans les délais prévus, le Réseau invite, de façon systématique, tous les semestres, l'ensemble des patientes en retard, à prendre rendez-vous rapidement. Indépendamment, la patiente peut retourner dans l'établissement à tout moment, qui s'est par ailleurs engagé à répondre rapidement à toute demande d'avis ou de prise en charge pour une rechute. Enfin, des formations médicales continues ont été régulièrement organisées.

Résultats

Étendue de la délégation

En avril 2012, 287 médecins de ville suivent 2 393 patientes traitées dans 11 établissements : Institut Curie-Paris, Institut Curie Saint-Cloud Centre, Institut Gustave Roussy, Institut du Sein, Groupe Hospitalier des Diaconesses, Groupe Hospitalier Bichat-Beaujon, Hôpital Européen G. Pompidou, Centre Hospitalier Lariboisière, Centre Hospitalier de Lagny, Centre Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre Hospitalier Tenon. L'évolution du nombre de membres est en constante augmentation. Historiquement, les premiers adhérents sont issus du collège de gynécologie médicale. Mais, de plus en plus de médecins gynécologues obstétriciens et de médecins généralistes participent. La file active des patientes suivies a également augmenté. L'âge moyen des femmes suivies dans le réseau est de 66 ans.

Événements

Les médecins de ville ont dépisté 134 événements cancéreux : 63 récides loco-régionales, 26 cancers controlatéraux, 18 cas de métastases et 27 autres cancers. On note aussi 11 décès (non attribués au cancer). Ainsi, le taux de récides est de 5,1 % à 5 ans et 13 % à 10 ans.

Régularité du suivi

Le délai moyen entre deux consultations de surveillance consécutives est de 7,7 mois pour les femmes devant être suivies semestriellement, et de 11,4 mois pour les femmes devant être suivies tous les ans.

Le pourcentage moyen de patientes à relancer chaque semestre est de 16 % pour la période allant de 2008 à 2011. Depuis le début des relances, 898 patientes ont été relancées au moins une fois, soit 40 % de la file active. *In fine*, le nombre de perdues de vue s'élève à 126, soit 5 %. Enfin, l'étude de satisfaction de 2009, auprès des 1 245 patientes suivies, montre que 93 % des femmes sont satisfaites ou très satisfaites de leur suivi.

Discussion [5-7]

La délégation de la surveillance en ville est acceptée et faisable en pratique quotidienne, de façon durable, au-delà d'une expérimentation, et à une échelle régionale. Elle rencontre même une forte adhésion des médecins de ville, des établissements et des patientes qui témoigne de la pertinence de cette délégation. La régularité de la surveillance et la satisfaction des patientes sont élevées. La procédure de relance des patientes ne s'étant pas présentées dans les délais prévus par le protocole apparaît efficace pour limiter les perdues de vue. Ainsi, les conditions sont réunies pour détecter précocement les récidives. Ce nouveau mode organisationnel est une bonne alternative au suivi en centres qui peuvent, en déléguant la surveillance, se centrer sur leurs activités de soins et de recherche.

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des membres du Réseau Gynecoméd pour leur participation active à la surveillance après cancer du sein.

Références

1. Institut National du Cancer. Novembre 2010. La situation du cancer en France en 2010. Disponible sur le site Internet de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>)
2. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ *et al.* (2007) Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer* 96: 1802-7

3. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F, Bonardi R, Duffy SW (2009) Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 20: 1505-10
4. Paszat L, Sutradhar R, Grunfeld E *et al.* (2009) Outcomes of surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a population-based case series. *Breast Cancer Res Treat* 114: 169-78
5. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ *et al.* (2006) American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-7
6. Pestalozzi BC, Luporsi-Gely E, Jost LM, Bergh J (2005) ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 16 (Suppl 1): i7-9
7. Cutuli B, Arnould L, Barreau B *et al.* (2009) Recommandations pour la prise en charge des carcinomes canauxaires in situ du sein. Institut National Contre le Cancer. Disponible sur le site Internet de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr>)

Pour une bonne prise en charge des patientes à risque familial de cancer du sein (actualités en oncogénétique)

Management of patients with familial risk of breast cancer

C. Rousset-Jablonski^{1,2}, P. This¹, I. Dagousset¹, A. de la Rochefordière³, C. Noguès^{1,4} et D. Stoppa-Lyonnet^{1, 5}

Mots clés : oncogénétique, *BRCA1/2*, prédisposition, risque familial

Keywords: BRCA 1/2 mutation carriers, familial risk evaluation

Prise en charge des femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2*

La forte prévalence de cancers du sein et de l'ovaire (tableau I) chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* justifie une prise en charge particulière.

Tableau I. Risques cumulés (à l'âge de 70 ans) de cancer du sein et de l'ovaire selon le gène impliqué (d'après Chen [1]).

	Mutation <i>BRCA1</i>	Mutation <i>BRCA2</i>
Risque cumulé de cancer du sein	57 % (IC95 % = 47-66 %)	49 % (IC95 % = 40-57 %)
Risque cumulé de cancer de l'ovaire	40 % (IC95 % = 35-46 %)	18 % (IC95 % = 13-23 %)

1 Unité de Génétique Constitutionnelle, Institut Curie, Ensemble hospitalier, 92210 Saint-Cloud, France

2 Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Cochin-Port Royal, 75014 Paris, France

3 Département de radiothérapie, Institut Curie, 75005 Paris, France

4 Département de Santé Publique, Institut Curie-Hôpital René Huguenin, 92210 Saint-Cloud, France

5 Université Paris Descartes, 75014 Paris, France

Prise en charge du risque mammaire

Une surveillance clinique par palpation mammaire et des creux axillaires est recommandée dès l'âge de 20 ans. Un bilan radiologique annuel, comportant IRM mammaire, mammographie $\pm$ échographie mammaire est recommandé dès l'âge de 30 ans. L'IRM doit idéalement être réalisée en premier, et en première partie de cycle menstruel. Un compte-rendu de synthèse de l'ensemble des examens avec classification Bi-Rads de l'ACR pour chaque sein doit être réalisé. Avant l'âge de 35 ans, seule une incidence mammographique (oblique externe) peut être réalisée afin de limiter l'exposition aux rayons X. En cas d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, une surveillance radiologique plus précoce est souhaitable, l'âge de début de surveillance étant à discuter selon l'âge des antécédents. Dans ce cas, avant l'âge de 30 ans, le bilan radiologique annuel comporte une IRM $\pm$ échographie mammaire, la mammographie n'étant alors généralement réalisée qu'en cas d'IRM suspecte.

La mastectomie prophylactique est une option proposée en règle à partir de l'âge de 30 ans. Différentes techniques chirurgicales peuvent être proposées : mastectomie avec ou sans résection de l'étui cutané, avec ou sans résection de la plaque aréolo-mammelonnaire [2]. Une reconstruction immédiate ou différée par prothèse ou par lambeau est proposée. Un délai de réflexion doit être respecté après avoir informé la patiente des avantages, inconvénients, limites de cette intervention (notamment du risque résiduel de cancer du sein), ainsi que des alternatives possibles [2].

Les alternatives en prévention du risque mammaire sont, d'une part, l'annexectomie prophylactique, qui permet de réduire le risque mammaire de l'ordre de 50 % [3] et, d'autre part, la chimioprévention. L'annexectomie prophylactique est recommandée à partir de l'âge de 40 ans [2], l'âge de la recommandation étant modulé selon le gène impliqué et les antécédents familiaux de cancers de l'ovaire. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en chimioprévention en France. La participation à un essai randomisé évaluant l'efficacité d'une chimioprévention par létrozole peut être proposée aux femmes ménopausées [4].

Un outil récent disponible en ligne (<http://brcatool.stanford.edu>) permet de comparer l'effet de différentes stratégies (surveillance par imagerie, chirurgies prophylactiques) sur l'incidence de cancers, la survie et la qualité de vie, en

prenant en compte le gène impliqué et l'âge. Cet outil peut guider les médecins et les patientes dans leurs choix [5].

Traitement hormonal de la ménopause

Après annexectomie prophylactique, un traitement hormonal de la ménopause (THM) peut être mis en place en cas de syndrome climatérique, à dose minimale efficace, et pour une durée limitée avec réévaluation régulière de la balance bénéfice risque. En effet, bien que les données de la littérature soient limitées, la prescription d'un THM post-annexectomie de courte durée ne modifierait pas la réduction de risque de cancer du sein induite par l'annexectomie [6].

Contraception

Si certaines études retrouvent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* utilisant une contraception œstroprogestative, une méta-analyse de 2010 (sur 18 études) n'a pas retrouvé de sur-risque de cancer du sein chez les utilisatrices (*ever use* : SRR = 1,13 [0,88-1,45]) [7]. En revanche, une réduction du risque de cancer de l'ovaire est retrouvée de façon quasi constante dans les études, de l'ordre de 50 % (SRR = 0,50 [0,33-0,75] pour Iodice *et al.* [7]). Ainsi, il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer une contraception œstroprogestative chez les femmes mutées indemnes. Les contraceptions progestatives pures peuvent également être prescrites.

Aide médicale à la procréation

En cas d'infertilité chez une patiente prédisposée indemne, une prise en charge en aide médicale à la procréation (AMP) (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, fécondation *in vitro* ou FIV, avec ou sans *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) est possible, bien que les données de la littérature soient limitées. Seule une étude cas-témoin de faible effectif est disponible : le risque de cancer du sein n'était pas augmenté de façon significative en cas d'AMP (OR = 1,21 [0,81-1,82]), ni en cas de prise en charge par FIV (OR = 0,98 [0,39-2,45]) [8].

Prise en charge en l'absence de mutation identifiée dans la famille

En France, le taux de mutations identifiées chez les femmes pour lesquelles une indication de test a été retenue par le filtre des consultations d'oncogénétique se situe autour de 15 %. Nombreuses sont donc les patientes à risque familial « génétiquement non identifiable ». Plusieurs modèles de calcul (Gail, Claus, BRCAPro, IBIS, Boadicea) permettent d'évaluer le risque individuel de cancer du sein [9]. Ces modèles prennent en compte, avec des algorithmes différents, des paramètres variables d'un modèle à l'autre : histoire familiale, et différents autres facteurs (âge des premières règles, âge de la première grossesse menée à terme, antécédents de lésions bénignes, etc.). Ces modèles, bien que discutables, restent utiles pour la proposition de stratégies de prise en charge [10].

Autres prédispositions génétiques au cancer du sein

Le syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), la maladie de Cowden (*PTEN*) et le syndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*) sont également associés à un haut risque mammaire justifiant une stratégie de dépistage incluant l'IRM mammaire, à débiter précocement en cas de syndrome de Li-Fraumeni ou de maladie de Cowden. En cas de maladie de Cowden, la présence d'une mastopathie sévère rendant la surveillance difficile peut conduire à l'indication d'une mastectomie prophylactique.

Perspectives

Un programme soutenu par l'Institut National du Cancer visant à améliorer la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement au cancer est actuellement en cours, et permet le recueil des données de suivi des patients.

Références

1. Chen S, Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25: 1329-33
2. Institut National du Cancer (2009) Recommandations professionnelles : Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Cancer du sein/Cancer de l'ovaire www.e-cancer.fr

3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *JNCI* 101: 80-7
4. Pujol P, Lasset C, Berthet P *et al.* (2012) Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer* 11: 77-84
5. Kurian AW, Munoz DF, Rust P *et al.* (2012) Online Tool to Guide Decisions for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 30: 497-506
6. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T *et al.* (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7804-10
7. Iodice S, Barile M, Rotmensz N *et al.* (2010) Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers : a meta-analysis. *Eur J Cancer* 46: 2275-84
8. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J *et al.* (2008) Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 19: 1111-9
9. Pauw AD, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B (2009) Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models. *Bull Cancer* 96: 979-88
10. Cohen M, Jacquemier J, Maestro C *et al.* (2011) Femmes à risque. *Oncologie* 13: 618-4

Bilan avant induction de l'ovulation chez une femme à haut risque mammaire

C. Decanter

Pour en savoir plus

Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J (2008) Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 19: 1111-9

Women with a breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) or breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA2) mutation are at increased risk for developing breast and ovarian cancer. Various reproductive and hormonal factors have been shown to modify the risk of breast cancer. These studies suggest that estrogen exposure and deprivation are important in the etiology of hereditary cancer. Many patients are interested in the possibility of an adverse effect of fertility treatment on breast cancer risk. It is important to evaluate whether or not infertility per se or exposure to fertility medications increase the risk of breast cancer in genetically predisposed women.

We conducted a matched case-control study of 1,380 pairs of women with a BRCA1 or BRCA2 mutation to determine if a history of infertility, the use of fertility medications, or undergoing in vitro fertilization (IVF) were associated with and increased the risk of breast cancer.

Sixteen percent of the study subjects reported having experienced a fertility problem and 4% had used a fertility medication. Women who had used a fertility medication were not at significantly increased risk of breast cancer (odds ratio [OR] = 1.21; 95% confidence interval [CI] = 0.81-1.82) compared to non-users. Furthermore, there was no risk associated with a history of use of a fertility medication when the subjects were stratified by parity: (OR = 1.29; 95%

CI = 0.83-2.01 for nulliparous women and OR = 0.81; 95% CI = 0.30-2.22 for parous women).

The results of this study suggest that the use of fertility medications does not adversely affect the risk of breast cancer among BRCA mutation carriers. Given the small sizes of the exposed subgroups, these findings should be interpreted with caution and confirmatory studies are required.

Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A (2008) The possible association between IVF and breast cancer incidence. *Ann Surg Oncol* 15: 1048-55

The possible association between ovulation-inducing drugs and breast cancer development has been debated. Our aim was to evaluate the incidence of breast cancer in a cohort of women exposed to in vitro fertilization (IVF).

A retrospective cohort analysis was performed by linkage of the computerized database of all women treated at the IVF Unit at Assaf Harofeh Medical Center between 1986 and 2003, and the Israeli National Cancer Registry. The standardized incidence ratio (SIR) was computed as the ratio between the observed number of breast cancer cases and the expected cases, adjusted for age and continent of birth, in the general population. Tumor characteristics of the IVF patients were studied by reviewing original medical records.

35 breast carcinomas were diagnosed among 3,375 IVF-treated women, compared to 24.8 cases expected (SIR = 1.4; 95% CI 0.98-1.96). Age ≥ 40 years at IVF treatment (SIR = 1.9; 95% CI 0.97-3.30), hormonal infertility (SIR = 3.1; 95% CI 0.99-7.22), and ≥ 4 IVF cycles (SIR = 2.0; 95% CI 1.15-3.27) were found to be risk factors to develop breast cancer compared to the general population. Multivariate analysis revealed that women who underwent ≥ 4 IVF cycles compared to those with one to three cycles were at risk to develop breast cancer, although not significantly (SIR = 1.9; 95% CI 0.95-3.81). Of IVF-treated women 85% had ER(+) tumors and 29% had positive family history.

A possible association between IVF therapy and breast cancer development was demonstrated, especially in women ≥ 40 years of age. These preliminary findings need to be replicated in other cohort studies.

Orgéas CC, Sanner K, Hall P (2009) Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 200: 72.e1-7

To assess the impact of infertility treatment with causes of infertility on incidence of breast cancer.

Historical prospective cohort study of 1135 women attending major university clinics for treatment of infertility in Sweden, 1961-1976. Women were classified as users of clomiphene citrate or gonadotropins, or a combination of both therapies. Standardized incidence ratios were calculated to estimate relative risk of breast cancer.

We observed 54 cases of breast cancer during 1961-2004, which did not significantly exceed those expected. Users of high-dose clomiphene citrate had an almost 2-fold increased risk (standardized incidence ratio, 1.90; 95% confidence interval, 1.08-3.35). This association was more pronounced among women referred for nonovulatory factors, with 3-fold increased risk (standardized incidence ratio, 3.00; 95% confidence interval, 1.35-6.67).

No overall increased risk for breast cancer was shown with infertility treatment. Women with nonovulatory causes treated with high-dose clomiphene citrate therapy may have an elevated risk for breast cancer.

Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T (2006) Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 100: 201-12

Ovulation induction drugs may be associated with increased breast cancer risk. Results so far have been inconclusive.

To evaluate the association between infertility, exposure to ovulation induction drugs and the incidence of breast cancer.

Historical prospective cohort and nested case-control study.

Institutional practice: About 5,788 women attending five infertility centers in Israel between 1964 and 1984. Intention: Abstracting of medical records and telephone interviews.

Breast cancer incidence was determined through linkage with the National Cancer Registry database. Standardized incidence ratios (SIRs) and 95% confidence intervals were computed by comparing the observed to the expected cancer rates in the general population. In addition, a nested case-control study within the cohort was performed with interviews of breast cancer cases and two matched controls.

The study cohort included 120,895 women years of follow-up. Compared to 115.2 expected breast cancer cases, 131 cases were observed (SIR = 1.1; 95% CI 0.9-1.4). Risk for breast cancer was significantly higher for women treated with clomiphene citrate (SIR = 1.4; 95% CI 1.0-1.8). Similar results were noted when comparisons were carried out between treated and untreated women, and when multivariate models were applied. In the nested case-control study, higher cycle index (OR = 2.2; 95% CI 1.0-4.8) and treatment with clomiphene citrate (OR=2.7; 95% CI 1.3-5.7) were associated with higher risk for breast cancer.

Infertility and usage of infertility drugs in general are not associated with increased risk for breast cancer. However, for infertile women treated with clomiphene citrate, breast cancer risk is elevated.

Oktay K, Kim JY, Barad D (2010) Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. J Clin Oncol 28: 240-4

Germline mutations in *BRCA* genes are associated with breast and ovarian cancer susceptibility. Because infertility is associated with breast and ovarian cancer risks, we hypothesized that the mutations in the *BRCA* gene may be associated with low response to fertility treatments.

We performed ovarian stimulation in 126 *women* with breast cancer by using letrozole and gonadotropins for the purpose of fertility preservation by embryo or oocyte cryopreservation. As surrogates of ovarian reserve, the oocyte yield and the incidence of low response were compared with ovarian stimulation according to *BRCA* mutation status.

Of the 82 *women* who met the inclusion criteria, 47 *women* (57%) had undergone *BRCA* testing, and 14 had a mutation in *BRCA* genes, of which two were of clinically undetermined significance. In *BRCA* mutation-positive patients, low ovarian response rate was significantly higher compared with *BRCA* mutation-negative patients (33.3 v 3.3%; $P = .014$) and with *BRCA*-untested *women* (2.9%; $P = .012$). All *BRCA* mutation-positive low responders had *BRCA1* mutations, but low response was not encountered in *women* who were only *BRCA2* mutation positive. Compared with controls, *BRCA1* mutation- but not *BRCA2* mutation-positive *women* produced lower numbers of eggs (7.4 [95% CI, 3.1 to 17.7] v 12.4 [95% CI, 10.8 to 14.2]; $P = .025$) and had as many as 38.3 times the odds ratio of low response (95% CI, 4.1 to 353.4; $P = .001$).

BRCA1 mutations are associated with occult primary ovarian insufficiency. This finding may, at least in part, explain the link between infertility and breast/ovarian cancer risks.

Quinn GP, Vadaparampil ST, Tollin S (2010) BRCA carriers' thoughts on risk management in relation to preimplantation genetic diagnosis and childbearing: when too many choices are just as difficult as none. *Fertil Steril* 94: 2473-5

Women with a BRCA mutation have unique concerns about childbearing and future fertility. In a focus group conducted among unaffected carriers, the majority of women held positive attitudes toward preimplantation genetic diagnosis to reduce transmission to future offspring and further identified unmet needs for education and support for decision making.

Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C (2012) Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis *Eur J Hum Genet* 20: 4-10

The scope of conditions for which preimplantation genetic diagnosis (PGD) is licensed has recently been expanded in the United Kingdom to include genetic predisposition to adult-onset cancer. This qualitative interview study explores reproductive decision making, knowledge of and attitudes to reproductive genetic testing (prenatal diagnosis and PGD) with 25 women aged 18-45 years who received a positive BRCA test in the United Kingdom before having children. In this cohort of younger women, BRCA testing was motivated by risk management decisions; for some, BRCA status has affected their later decisions about having children. The perceived severity of hereditary breast/ovarian cancer (HBOC) influences thoughts about passing on the mutation to children and willingness to consider reproductive genetic testing, but most participants do not believe HBOC is a condition for which *pregnancy* termination is justified. PGD is considered more acceptable and advantageous because it would prevent transmission to future generations, but women have concerns about selecting embryos and the fact that they and affected family members would not have been selected. Women would also be deterred by the need to undergo in vitro fertilisation (IVF) and ovarian stimulation for PGD. Awareness of reproductive testing options was very variable among the cohort. The findings highlight the complexities of reproductive decision making for young women who knowingly carry a BRCA mutation,

and the dilemmas inherent to reproductive genetic testing when the condition being tested for also affects a prospective parent. Counselling and psychological support for BRCA-positive women and couples concerning reproductive options are strongly indicated.

Moffat R, de Geyter C, Myrick ME *et al.* (2012) Young women with breast cancer: how many are actually candidates for fertility preservation? Arch Gynecol Obstet 2012 (in press)

There are no data regarding the actual need for fertility preservation (FP) in *breast cancer* (BC) patients. Our study provides a practical needs assessment for reproductive medicine by analyzing an unselected cohort of young BC patients. This assessment considers oncological factors as well as the patient's obstetrical and gynecological history and reproductive outcome after BC diagnosis. We aimed to identify how many patients are actually potential candidates for FP and how many patients might consequently use their cryopreserved gametes to achieve *pregnancy*.

Based on a prospective BC database, we analyzed all patients who were ≤ 40 years at initial diagnosis (time period of diagnosis: 1990-2007; $n = 100$; 7.7 % of the entire BC cohort; median age: 35.9 years).

Results: Using an algorithm of exclusion criteria considering disease-specific, therapy-specific and family history characteristics, 36 patients who received chemotherapy were identified as potential "classical" candidates for FP. After 5 years, 22 women were identified as potential candidates for using their cryopreserved gametes to achieve *pregnancy*; the majority of these patients were childless ($n = 16$, 72.7 %) and in their late reproductive years ($n = 12$, 54.5 %).

Our study demonstrates that in a cohort of young BC patients only a minority of women are candidates for FP. Young BC patients who wish to have children in the future usually carry *risk* factors both from oncological and reproductive medicine perspective. Due to this *high-risk* profile, the rarity of BC in young age and the limited number of patients who might actually have opted for FP, these women must be offered timely and multidisciplinary counseling in highly specialized centers.

Liat LG, Jaron R, Liraz O (2012) Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. Gynecol Endocrinol 2012 (in press)

The aim of the present study was to evaluate the possible risk for cancer development in infertile women with over 30 years of follow-up. Cancer development was assessed through linkage with the National Cancer Registry updated to 31 December 2005 in a cohort of 2431 women who were treated for infertility at the Sheba Medical Center in Israel during the period 1964-1974 and contributed more than 84,000 women years of follow-up. Standardized incidence ratios (SIR) were calculated between the observed cancer cases and the expected cancer rates in the general population. The mean age at the end of follow-up was 62.7 years. Eighteen cases of ovarian cancer were observed as compared to 18.1 expected (SIR = 1.0; 95% CI = 0.59-1.57). For breast cancer, 153 cases were observed as compared to 131.9 expected (SIR = 1.16; 95% CI = 0.98-1.36), and for endometrial cancer, 30 cases were observed as compared to 17.8 expected cases (SIR = 1.69; 95% CI = 1.14-2.41). No excess risk associated with exposure to gonadotropins was observed. Infertility was found to be associated with significant increased risk for endometrial cancer and borderline increased risk for breast cancer. Ovarian cancer risk was not found to be elevated. No significant excess risk was associated with treatment with ovulation induction.

Cooley A, Matthews L, Zelivianski S (2012) Effect of infertility treatment and pregnancy-related hormones on breast cell proliferation in vitro. Hum Reprod 27: 146-52

Breast cancer development involves a series of mutations in a heterogeneous group of proto-oncogenes/tumor suppressor genes that alter mammary cells to create a microenvironment permissive to tumorigenesis. Exposure to hormones during infertility treatment may have a mutagenic effect on normal mammary epithelial cells, *high-risk breast* lesions and early-stage *breast* cancers. Our goal was to understand the association between infertility treatment and normal and cancerous *breast* cell proliferation.

MCF-10A normal mammary cells and the *breast cancer* cell lines MCF-7 [estrogen receptor (ER)-positive, well differentiated] and HCC 1937 (ER-negative, aggressive, BRCA1 mutation) were treated with the weak ER activator clomiphene citrate and hormones that are increased during infertility treatment. Direct effects of treatment on cell proliferation and colony growth were determined.

While clomiphene citrate had no effect on MCF-10A cells or MCF-7 *breast cancer* cells, it decreased proliferation of HCC 1937 versus untreated cells ($P = 0.003$). Estrogen had no effect on either MCF-10A or HCC 1937 cells but, as expected,

increased cell proliferation (20-100 nM; $P \leq 0.002$) and colony growth (10-30 nM; $P < 0.0001$) of MCF-7 cells versus control. Conversely, progesterone decreased both proliferation ($P = 0.001$) and colony growth ($P = 0.01$) of MCF-10A cells, inhibited colony size of MCF-7 cells ($P = 0.01$) and decreased proliferation of HCC 1937 cells ($P = 0.008$) versus control. hCG (100 mIU/ml) decreased both proliferation ($P \leq 0.01$) and colony growth ($P \leq 0.002$) of all three cell lines.

Although these data are preclinical, they support possible indirect estrogenic effects of infertility regimens on ER-positive *breast cancer* cells and validate the potential protective effect of *pregnancy*-related exposure to hCG.

Boukaidi SA, Cooley A, Hardy A (2012) Impact of infertility regimens on breast cancer cells: follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone lack a direct effect on breast cell proliferation in vitro. Fertil Steril 97: 440-4

To examine the impact of hormones used for controlled ovarian hyperstimulation (COH) on normal and malignant *breast* cell growth and proliferation.

In vitro study of cultured normal and malignant *breast* cell lines.

Academic medical center. None patients. Normal and malignant *breast* cell lines cultured in two- and three-dimensional (2D and 3D) systems and treated with follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), or FSH with LH or human chorionic gonadotropin (hCG).

Effects of treatment on cell proliferation in 2D culture using the MTS assay and on colony growth in 3D culture.

Compared with untreated cells, normal MCF-10A cells showed a decrease in proliferation and colony size when exposed to a combination of FSH and hCG. The HCC 1937 cells treated with FSH and LH also showed a decrease in colony growth but no change in proliferation. None of the treatments had an effect on the proliferation or colony size of the MCF-7 cells.

Follicle-stimulating hormone, LH, and hCG do not appear to cause an increase in cell proliferation or colony growth in either normal or malignant mammary epithelial cell lines. The potential *risk* for mammary cell transformation associated with these agents may be related to indirect endocrine effects on *breast* cell physiology.

Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J (2011) Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist. Bull Cancer 98: 741-51

Fifty-two thousand new breast cancers occur each year in France, 7% in patients less than 40 years. The standard regimens of adjuvant chemotherapy for breast cancer now include anthracyclines and taxanes. These therapeutics advances have significantly improved the prognosis of these young women who may later wish to become mother and have biological offspring. The impact of chemotherapy on reproductive function should be accurately assessed and the ovarian reserve has to be taken into account. The estimated risk of chemo-induced amenorrhea and infertility has to be balanced with the expected results and risks of methods of fertility preservation. The place of different options for fertility preservation depends on patient age, presence or not of a partner and the time available before the initiation of treatment. For these breast cancer patients who will receive chemotherapy, new techniques of in vitro oocyte maturation seem promising. Even if some ethical and technical issues are unresolved, fertility preservation must now be part of the management of these young patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. This new approach must be multidisciplinary and complex.

Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS (2005) Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol 6: 209-18

Estimates suggest that by 2010, one in 715 people in the UK will have survived cancer during childhood. With increasing numbers of children cured, attention has focused on their quality of life. We discuss the causes of impaired fertility after cancer treatment in young people, and outline which patients are at risk and how their gonadal function should be assessed. With the report of a livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue and the continued development of intracytoplasmic sperm injection for men with poor sperm quality, we assess established and experimental strategies to protect or restore fertility, and discuss the ethical and legal issues that arise.

Peccatori FA, Pup LD, Salvagno F (2012) Fertility Preservation Methods in Breast Cancer. Breast Care (Basel) 7: 197-202

Thanks to the recent advances in reproductive medicine, more and more young women with *breast cancer* may be offered the possibility of preserving their *fertility*. *Fertility* can be endangered by chemotherapy, by treatment duration and by patient's age at diagnosis. The currently available means to preserve a young woman's *fertility* are pharmacological protection with gonadotrophin-releasing hormone analogues during chemotherapy, and ovarian tissue or oocyte/embryo freezing before treatment. New future venues, including in vitro maturation, will improve the feasibility and efficacy of the *fertility preservation* methods in *breast cancer* patients.

Troubles climatiques après cancer du sein

Climateric disorders after breast cancer

C. Dehghani, C. Frey, E. Vincens, A. Kane, D. Salet-Lizée et R. Villet

Mots clés : cancer du sein, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, traitement non hormonal

Keywords: breast cancer, hot flushes, vaginal dryness, non hormonal treatment

Les troubles climatiques concernent plus de 50 % des femmes ménopausées. Ce sont essentiellement les bouffées de chaleur, et les troubles génito-urinaires. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) qui est le traitement le plus efficace de ces troubles est contre-indiqué après cancer du sein. Des alternatives thérapeutiques non hormonales ont été évaluées dans la littérature et peuvent être proposées aux patientes dont la qualité de vie est altérée par ces troubles.

Prise en charge des bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur (BDC) concernent deux tiers des femmes ménopausées. Les séquences d'apparition et les durées d'évolution sont très variables entre individus et chez une même patiente [1]. Leur physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. Elle reposerait sur des perturbations neuroendocriniennes des mécanismes de la thermorégulation qui comportent trois composants principaux : le système nerveux central, la température corporelle centrale et le système vasculaire périphérique.

Après traitement d'un cancer du sein, les BDC sont plus fréquentes, plus sévères et leur retentissement plus marqué sur la qualité de vie. Elles peuvent

être la conséquence d'une ménopause physiologique ou des traitements mis en œuvre. Leur prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques et des traitements non hormonaux [2]. La bêta-alanine, acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation, est le seul traitement ayant l'AMM. Son efficacité n'est pas clairement démontrée. Les traitements médicamenteux non hormonaux ayant montré leur efficacité sur BDC après cancer du sein dans le cadre d'essais randomisés *versus* placebo sont les inhibiteurs de recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSN), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la gabapantaine et la clonidine. Aucun d'entre eux n'a d'AMM dans cette indication [2]. Leur efficacité est inférieure à celle du THM. L'effet placebo est non négligeable, avec une diminution moyenne des BDC de 25 %, pouvant atteindre 50 % chez 20 % des femmes et 75 % chez 10 % [2].

Le seul IRSN étudié après cancer du sein est la venlafaxine (Effexor®). La réduction du score des BDC à 4 semaines est comprise entre 37 % et 61 % en fonction de la dose utilisée *versus* 27 % pour le placebo [3]. Le traitement peut être initié à la posologie de 37,5 mg/j puis augmenté à 75 mg/j au bout de 1 à 2 semaines en cas de résultats insuffisants [2].

Les ISRS évalués sont la paroxétine (Deroxat®), la fluoxétine (Prozac®), le cytalopram (Seropram®) et la sertaline (Zoloft®). Le plus étudié est la paroxétine. Son efficacité sur le score des BDC varie entre 45 % et 56 % *versus* 13 à 28 % pour le placebo. L'efficacité thérapeutique s'observe en 1 à 2 semaines. La posologie recommandée est de 10 mg [4].

La gabapantaine (Neurontin®) est un antiépileptique. Il est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et réduirait l'hyperactivité noradrénergique. À la dose de 900 mg/j, la diminution du score des BDC obtenue à 4 et 8 semaines est respectivement de 49 et 46 % *versus* 21 et 15 % pour le placebo [5].

La clonidine (Catapressan®) est un agoniste alpha-adrénergique d'action centrale ayant l'AMM comme antihypertenseur. Son efficacité sur les BDC est modérée avec une réduction de la fréquence des BDC sous 0,1 mg/j *per os* observée chez 38 % des patientes *versus* 24 % sous placebo dans une étude randomisée menée chez des patientes ayant un cancer du sein sous tamoxifène [6].

Des études comparatives de l'efficacité de ces différents traitements montrent que la venlafaxine, la paroxétine et la gabapantaine semblent être les plus efficaces.

Il n'y a de bénéfice à associer la gabapantine à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/noradrénaline.

En cas de traitement par tamoxifène, il est recommandé de ne pas utiliser la paroxétine et la fluoxétine. Ces deux ISRS sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P540 2D6 (CYP 2D6) qui permet la métabolisation du tamoxifène en son principal métabolite actif l'endoxifène. La venlafaxine et la gabapantine sont des inhibiteurs faibles ou non inhibiteurs de CYP 2D6 et peuvent être utilisées en association avec le tamoxifène [2].

D'autres approches comme l'homéopathie, la vitamine E, l'acupuncture, l'hypnose sont également proposées. Même si les études disponibles sont de niveau de preuve limitée et ne permettent pas de retrouver de preuve validée d'efficacité elles restent des options intéressantes au moins équivalentes à l'effet placebo [2].

Les extraits de pollen (Femal : Serelys®) ont également été étudiés dans un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo sur de petits effectifs montrant une diminution des BDC de 65 % *versus* 38 % sous placebo ($p < 0,006$) [7].

La technique du bloc du ganglion stellaire utilisée pour la prise en charge des syndromes douloureux ou des troubles vasculaires a fait l'objet de quelques publications préliminaires encourageantes après cancer du sein mais des essais complémentaires sont nécessaires pour en évaluer le réel bénéfice [2].

Aucune recommandation spécifique des autorités de santé n'existe sur la prise en charge des BDC après cancer du sein. Un algorithme de prise en charge est proposé par Boutet dans un article récent reprenant l'ensemble des données de la littérature [2]. Les mesures non pharmacologiques sont à privilégier en première intention. En cas d'échec, la venlafaxine, la paroxétine et la gabapantine pourront être prescrites en fonction du tableau initial, de la réponse et des éventuels effets secondaires observés.

Prise en charge de la sécheresse vaginale

Les traitements non hormonaux de la sécheresse vaginale comportent les lubrifiants à la demande et les gels vaginaux avec polycarbophile (Replens®) ou acide hyaluronique (Monasens®) à utiliser de façon bihebdomadaire. Ils sont moins efficaces que les estrogènes vaginaux [8], mais doivent être proposés en première intention. En cas d'efficacité insuffisante, on peut proposer les estrogènes locaux contenant du promestriène (Colpotrophine®) dont le passage systémique est quasi nul.

Références

1. Politi M, Schleinitz M, Col N *et al.* (2008) Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta analysis. *J Gen Intern Med* 23: 1507-13
2. Boutet G (2012) Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 40: 241-54
3. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J *et al.* (2000) Venlafaxine in management of hot flushes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 356: 2059-63
4. Stearns V, Slack R, Greep N (2005) Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 23: 6919-30
5. Pandya K, Morrow G, Roscoe J *et al.* (2005) Gabapantin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double blind placebo trial. *Lancet* 366: 818-24
6. Pandya K, Raubertas R, Flynn P *et al.* (2000) Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen induced hot flashes: a university of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study. *Ann Intern Med* 132: 788-93
7. Winter K, Rein E, Hedman C (2005) Femal , a herbal remedy made from pollen extracts, reduce hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized placebo controlled parallel study. *Climateric* 8: 62-70
8. Sukling J, Lethaby A, Kennedy R (2003) Local estrogen for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 4: CD001500

Autour de la lactation

La lactation protège-t-elle le sein du cancer ?

Does lactation protect breast cancer?

C. Coutant, D. Hudry, S. Sabrina Dridi, L. Bergogne et C. Loustalot

Mots clés : allaitement maternel, cancer du sein

Keywords: breastfeeding, breast cancer risk

L'effet protecteur de l'allaitement maternel sur le risque de cancer du sein est actuellement controversé.

Dès 1926, Janet E. Lane Claypon suggérait que « le sein qui n'a jamais rempli sa fonction nourricière est certainement plus à risque de développer un cancer ». Cette assertion a été corroborée par plusieurs études qui ont montré que l'incidence du cancer du sein était nettement plus faible dans les populations où l'allaitement était fréquent et prolongé [1, 2]. Ing *et al.* ont rapporté que les femmes de pêcheurs Tankas, à Hong Kong, ayant pour coutume de n'allaiter que du sein droit avaient un risque relatif 4 fois plus important de développer un cancer du sein gauche [3].

Pourtant, dans les années 1970, MacMahon *et al.* allaient clore le débat pour un certain temps en affirmant que la lactation, même prolongée, n'avait aucune influence sur le risque de cancer du sein [4].

Des études sont depuis en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement maternel sur le risque de cancer du sein.

Le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* a réanalysé les données de 47 études épidémiologiques (cas-témoins) provenant de 30 pays et

incluant 50 302 femmes ayant présenté un cancer du sein et 96 973 femmes indemnes de cancers. Les estimations du risque relatif de cancer du sein associé à l'allaitement maternel chez les femmes multipares ont été obtenues après stratification sur l'âge, la parité, l'âge de la première grossesse, le type d'étude et le statut ménopausique. Le risque relatif de cancer du sein diminuerait de 4,3 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : 2,9-5,8 ; $p < 0,0001$) pour chaque période d'allaitement de 12 mois sans différence significative selon l'âge des patientes : diminution de 4,9 % (déviations standard (DS) : 1,2 %), 3,8 % (DS : 1,1 %), et 3,4 % (DS : 2,8 %), pour les groupes d'âges inférieur à 50 ans, 50-69 ans, et supérieur à 70 ans, respectivement. De plus, il n'y avait pas de différence significative selon l'origine des patientes (pays développés *versus* en développement), l'âge, le statut ménopausique, l'origine ethnique, la parité, l'âge lors de la 1^{re} grossesse. Cette diminution s'ajouterait à une baisse de 7 % (IC95 % : 5-7,9 ; $p < 0,0001$) du risque relatif de cancer du sein pour chaque naissance [5].

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés en 1988 par *Kvale et Heuch* [6] et réactualisés en 1998 [7] sur une cohorte incluant plus de 46 500 patientes ayant au moins accouché une fois dans trois comtés de Norvège, principalement dans les zones rurales (où l'allaitement était très fréquent). Parmi elles, 2 184 patientes ont développé un cancer du sein. La durée moyenne de l'allaitement maternel chez les femmes était de 16,6 mois (DS : 16 mois). Le risque relatif de cancer du sein pour la tranche d'âge 50-69 ans diminuait de 5,4 % pour chaque période d'allaitement de 12 mois [7].

Le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* concluait que si les femmes des pays développés avaient le nombre moyen de naissances et la durée moyenne d'allaitement maternel des femmes dans les pays en voie de développement, l'incidence cumulée du cancer du sein serait réduite de plus de moitié (de 6,3 % à 2,7 %). L'allaitement maternel serait responsable à lui seul de près des deux tiers de cette diminution d'incidence du cancer du sein.

Cependant, une façon de présenter ces résultats serait de noter que parmi 1 000 femmes qui allaitent leurs enfants, 937 n'auront aucun bénéfice en termes de réduction du risque de cancer du sein, car elles n'auraient jamais développé la maladie ; 27 femmes développeront quand même un cancer malgré l'allaitement maternel et 36 vont effectivement éviter un cancer du sein à la suite de l'allaitement maternel (soit 3,6 %).

Une revue de la littérature, publiée dans le JNCI par *Lipworth et al.*, rapportait que l'allaitement diminuait de façon modeste l'incidence du cancer du sein, pour

les femmes non ménopausées et uniquement en cas d'allaitement prolongé. Cette association inverse entre la durée cumulée croissante de l'allaitement maternel et le risque de cancer du sein n'était rapportée que dans 10 des 28 études cas-témoins (tout âge), dans 4 des 16 études et 6 des 14 études cas témoins pour les femmes non ménopausées et ménopausées, respectivement [8].

Tryggvadottir *et al.* ont montré, sur une étude de cohorte de plus de 80 000 femmes dont 1 120 ont présenté un cancer du sein, un odds-ratio (OR) à 0,95 (IC95 % : 0,91-0,99) par période de 6 mois d'allaitement. Cette diminution du risque était modeste et ne concernait que les femmes pré-ménopausées avec un OR à 0,76 (IC95 % : 0,59-0,99) *versus* 0,96 (IC95 % : 0,91-1,01) pour les femmes ménopausées [9].

L'incapacité à détecter une association dans certaines populations occidentales peut être due à la faible prévalence de l'allaitement maternel prolongé.

Dans l'étude de cohorte sur les travailleurs du textile à Shanghai (*The Shanghai Textile Workers' cohort study*), seules les femmes qui avaient allaité pendant plus de 36 mois présentaient une réduction significative du risque de cancer du sein. La réduction du risque (OR) était de 0,97 (IC95 % : 0,82-1,16) pour celles ayant allaité moins de 37 mois ; de 0,70 (IC95 % : 0,49-0,98) pour les femmes ayant allaité entre 37 et 48 mois et 0,64 (IC95 % : 0,45-0,92) pour celles ayant allaité plus de 48 mois [10, 11].

Les hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein sont encore mal connues. Parmi les hypothèses les plus souvent citées, retenons la diminution des taux d'œstrogènes, le retard au rétablissement de l'ovulation, l'excrétion de substances cancérigènes du tissu mammaire à travers le lait, et une capacité de différenciation maximale des cellules épithéliales mammaires au cours de l'allaitement.

L'ensemble de ces études de cohorte et cas-témoins semble montrer qu'il existe probablement un effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein, mais que cet effet est d'une part modeste et d'autre part qu'il ne concerne que les femmes ayant allaité leur enfant pendant une longue période.

Ces résultats contrastent avec les recommandations émises en novembre 2007, à l'issue d'une expertise collective internationale, dans le second rapport du *World Cancer Research Fund* (WCRF) et de *l'American Institute for Cancer Research* (AICR), «*Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective* » qui a été publié [12]. Ce document de référence fait le point des

connaissances actuelles dans le domaine des relations entre nutrition et cancer et a pour but d'établir des recommandations élaborées dans une perspective mondiale. Une des 10 recommandations majeures concernait l'allaitement maternel : « Pour le bénéfice de la mère et de l'enfant, allaiter son enfant. Allaiter si possible de façon exclusive et idéalement jusqu'à l'âge de 6 mois. ». L'allaitement était par ailleurs cité comme *LE* facteur protecteur de cancer du sein chez les patientes non ménopausées et ménopausées avec un niveau de preuve élevé.

En conclusion, le choix d'allaiter est principalement déterminé par des considérations socio-économiques et les préoccupations pour la santé de l'enfant. Il ne semble pas exister à l'heure actuelle de preuve suffisamment robuste pour pouvoir établir en France une recommandation de santé publique concernant l'allaitement maternel comme facteur protecteur de cancer du sein.

Références

1. Lane-Claypon JE (1927) On the Possibility of Reducing the Rate of Mortality from Cancer of the Breast and Cancer of the Uterus. *Proc R Soc Med* 20: 569-84
2. Lane-Claypon JE (1926) A further report on cancer of the breast with special reference to its associate antecedent conditions. In: Report on public health and medical subjects. No. 32. London (U.K.): HMSO.
3. Lipworth L (1995) Epidemiology of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 4: 7-30
4. MacMahon B, Lin TM, Lowe CR *et al.* (1970) Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO* 42: 185-94
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360: 187-95
6. Kvåle G, Heuch I (1988) Lactation and cancer risk: is there a relation specific to breast cancer? *J Epidemiol Community Health* 42: 30-7
7. Heuch I, Jacobsen BK, Kvåle G (2003) Breast cancer and breastfeeding. *Lancet* 361: 176
8. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D (2000) History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 92: 302-12
9. Tryggvadóttir L, Rosenblatt KA, Ray RM (2001) Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol* 154: 37-42
10. Thomas DB, Gao DL, Self SG *et al.* (1997) Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 89: 355-65
11. Thomas DB, Gao DL, Ray RM *et al.* (2002) Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 94: 1445-57
12. WCRF/AICR (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR. www.dietandcancerreport.org.

Allaitement maternel après cancer du sein

Breastfeeding after breast cancer

C. Fournis¹, M.-C. Voltzenlogel¹, V. Lavoué¹ et J. Levêque^{1, 2}

Mots clés : allaitement, cancer du sein, récurrence, mBRCA

Keywords: breastfeeding, breast cancer, recurrence, mBRCA

Introduction

La question de l'allaitement maternel (AM) après cancer du sein (CS) à côté de sa dimension symbolique se pose régulièrement car :

- le pronostic du CS des femmes jeunes s'améliore ;
- des efforts sont consacrés à la préservation de la fertilité ;
- la conservation mammaire est privilégiée ;
- les patientes mieux informées à la fois de leur maladie et des bienfaits de l'AM n'en font plus un tabou ;
- l'âge de la première grossesse à terme en France atteint 30 ans [1].

La physiologie mammaire lors de la lactation

Les modifications du sein lors de l'AM sont à la base des préventions qui existaient chez les patientes traitées. Les hormones en cause sont les estrogènes et la progestérone, l'hormone lactogène placentaire et la prolactine. En début de grossesse,

¹ Service de gynécologie, CHU Anne-de-Bretagne, 35203 Rennes Breizh Izel, France

² Département d'oncologie chirurgicale, CRLCC Eugène-Marquis, 35203 Rennes Breizh Izel, France

elles favorisent le développement des unités terminales ductulo-lobulaires, puis survient la période de différenciation sécrétoire des cellules épithéliales, sécrétion bloquée par les forts taux de progestérone placentaire. En *post-partum*, la prolactine entretient la production lactée, tandis que l'ocytocine favorise l'excrétion en stimulant les cellules myoépithéliales.

Considérations épidémiologiques

Le CS intéresse 2 % des femmes entre 20-34 ans et 11 % entre 35-45 ans selon les SEER avec des chiffres superposables en France où 10 401 CS sur 53 000 surviennent chez les femmes de 15 à 49 ans (19,4 %) ; on estime que 7 % des femmes traitées vont débiter une grossesse.

L'AM est un facteur protecteur du CS [2] avec une diminution du risque relatif de 4,3 % (95 %IC : 2,9-5,8) par année d'AM en sus de la diminution de 7,0 % (95 %IC : 5,0-9,0) liée à la naissance, en particulier vis-à-vis des CS survenant en pré-ménopause [3] par :

- maturation tissulaire rendant le sein moins sensible aux agents cancérogènes ;
- excrétion de carcinogènes avec le lait ;
- diminution du nombre de cycles ovulatoires ;
- baisse du nombre de cellules souches mammaires.

En cas de mutation BRCA, l'effet protecteur de l'AM a été souligné par une étude cas (= 685 femmes mBRCA1 et 280 femmes mBRCA2) – témoins : les auteurs retrouvent uniquement chez les patientes mBRCA1 une diminution du risque de CS de 2 % par mois d'AM et un OR = 0,45 (95 % IC : 0,38-0,80) par année d'AM, alors que les cas avaient allaité significativement moins longtemps que les témoins (6,0 *versus* 8,7 mois) [4].

Le cas particulier de l'AM après CS n'est que très peu abordé dans la littérature : à ce titre, le biais principal est le « healthy mother effect ». Une étude américaine cas (705 femmes ayant présenté un CS avant 50 ans et victimes d'un cancer controlatéral) témoins (appariement à des femmes n'ayant pas présenté de cancer controlatéral) n'a pas mis en évidence d'impact de l'AM quelle que soit sa durée après ajustement selon la parité [5], alors que le rôle protecteur de la grossesse à terme et péjoratif des ménarches avant 13 ans sont retrouvés. Une seule étude cas-témoins est disponible consacrée à 94 patientes ayant présenté un

CS et ayant allaité (33 mois en moyenne après leur CS) appariées à 188 patientes de la database de l'IBCSG :

- les femmes ayant accouché ont une meilleure survie que les témoins [RR = 0,44 [95 % IC : 0,21-0,96] ;
- sur les 94 patientes, 27 auraient allaité, 25 auraient choisi un allaitement artificiel et le mode d'alimentation est inconnu pour les 42 autres : en notant l'absence de précisions concernant la durée d'AM, le côté dédié à l'AM en cas de traitement conservateur, on constate sur ces données (fig. 1) que 6 patientes sur les 25 non allaitantes, 1 sur les 27 allaitantes, et 4 sur les 42 de statut inconnu ont récidivé ; cette étude de faible niveau de preuve est néanmoins rassurante [6].

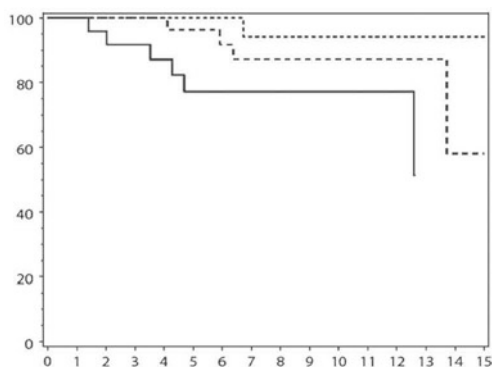


Figure 1 – Pourcentage de récidives selon le temps dans une cohorte de 94 femmes ayant donné naissance à des enfants après traitement d'un CS (25 femmes n'ont pas allaité : trait plein, 27 ont allaité : petits pointillés, et 42 patientes ne sont pas renseignées : tirets), d'après Azim *et al.* [6].

Considérations pratiques

Chez les patientes traitées de manière radicale, l'AM unilatéral reste suffisant avec le sein unique qui compense [7] : on rappelle l'AM des enfants jumeaux, et les coutumes de certains peuples dont les femmes n'allaitent qu'unilatéralement. En cas de traitement conservateur :

- les tumorectomies centro-mammaires compromettent l'AM ;
- la radiothérapie avec un effet-dose entraîne une fibrose mammaire avec une diminution de volume permettant d'avoir une idée pronostique vis-à-vis d'un éventuel allaitement.

Dans la courte série de Higgins [8], l'allaitement a été possible chez 4 patientes sur 10 traitées sans effet de l'intervalle entre l'irradiation et l'allaitement. L'étude rétrospective de Moran [7] portant sur 21 patientes ayant eu 21 grossesses et s'intéressant à l'AM assuré par 18 seins irradiés a noté l'absence de gêne mammaire durant la grossesse, et un AM possible dans 10 cas, soit 55,6 % avec une diminution du volume du sein irradié de 80 % en moyenne par rapport au sein non traité.

Certains auteurs conseillent un AM court permettant une ré-évaluation du sein après la grossesse [9], tandis que d'autres arguent des performances des examens d'imagerie moderne pour laisser se dérouler l'AM aussi longtemps que désiré par la patiente [6] : en pratique, une discussion au cas par cas est nécessaire.

Conclusion

Il n'y pas aujourd'hui de contre-indications à opposer au désir d'AM d'une femme traitée d'un CS : nous n'avons aucune certitude d'un impact délétère, et les rares études à notre disposition bien que d'un niveau de preuve faible sont plutôt rassurantes, voire en faveur de l'AM. Les patientes de leur côté sont motivées par l'AM, mais ressentent un plus grand besoin d'aide médicale et de leur entourage [10] ; leur principale crainte est de nourrir insuffisamment leur enfant, il convient donc de l'anticiper et leur présenter toutes les possibilités qu'offrent le tire-lait, l'allaitement mixte, et tous les petits « trucs » qui facilitent l'allaitement tant du côté maternel que du côté fœtal.

Références

1. Pison G (2010) France 2009 : l'âge moyen à la maternité atteint 30 ans. *Population & sociétés* 465: 1-4
2. IBCSG (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360: 187-95
3. Martin RM, Middleton N, Gunnell D *et al.* (2005) Breast-feeding and cancer: the Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Cancer Instit* 97: 1446-57
4. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT *et al.* (2004). Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Instit* 96: 1094-8
5. Largent JA, Capanu M, Bernstein L *et al.* (2007) Reproductive history and risk of second primary breast cancer: the WECARE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16: 6-11
6. Azim HA Jr., Belletтини G, Gelber S, Peccatori FA (2009) Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam. *Breast Cancer Res Treat* 114: 7-12

7. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG *et al.* (2005) Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 11: 399-403
8. Higgins S, Haffty BG (1994) Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 73: 2175-80
9. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J *et al.* (2010) Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol* 19: e47-55
10. Gorman JR, Usita PM, Madlensky L, Pierce JP (2009) A qualitative investigation of breast cancer survivors' experiences with breastfeeding. *J Cancer Surviv* 3: 181-91

État de l'art sur la prolactine

Prolactin: state of the art

N. Chabbert-Buffet

Mots clés : prolactine, cancer sein, thérapeutique

Keywords: prolactin, cancer breast, treatment

La prolactine, découverte il y a 80 ans, est impliquée dans le développement mammaire et la lactation. C'est une hormone peptidique ubiquitaire et pléiotrope, dont les caractéristiques moléculaires sont proches de celles de l'hormone de croissance. Elle est capable d'activer, outre son propre récepteur qui existe sous différentes formes, les récepteurs de la GH et de l'IGF I, qui sont de puissants facteurs de croissance. Elle est capable également d'interagir avec d'autres voies de signalisation intracellulaires, impliquées dans la tumorigenèse, et notamment avec les signalisations des stéroïdes sexuels. La prolactine existe enfin sous différentes formes moléculaires, l'un de ses fragments joue un rôle angiogénique, éventuellement impliqué, là encore, dans les phénomènes tumoraux. Les bases moléculaires sont donc ainsi jetées.

Son rôle dans la tumorigenèse mammaire fait l'objet d'un débat (classique) en raison des divergences potentielles entre modèles animaux et pathologie humaine. Les données dans les modèles murins montrent un rôle protumoral de la prolactine et les études cliniques menées dans les années 1980 ont un rôle de marqueur pronostique, en particulier chez les femmes ayant une hyperprolactinémie. En revanche, le lien entre apparition des tumeurs mammaires et taux de prolactine circulante n'a pas pu être établi, dans des études limitées.

Actuellement, on sait que la prolactine peut être produite localement dans le sein notamment tumoral et y exercer des effets protumoraux. Des arguments existent également dans l'espèce humaine pour ce mécanisme. Par ailleurs, la mise en évidence de formes variantes de récepteur de la prolactine, douées d'une activité accrue et mises en relation avec la tumorigenèse mammaire, a également contribué à la compréhension de ces mécanismes.

La recherche de stratégies thérapeutiques fait appel à des inhibiteurs spécifiques des récepteurs de la prolactine. Le rôle de la prolactine dans la résistance aux traitements systémiques du cancer du sein est également en cours d'exploration.

Références bibliographiques

- Bernichtein S, Touraine P, Goffin V (2010) New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol* 206: 1-11
- Briskin C, O'Malley B (2010) Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a003178
- Clevenger CV, Gadd SL, Zheng J (2009) New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 20: 223-9
- Fernandez I, Touraine P, Goffin V (2010) Prolactin and human tumorigenesis. *J Neuroendocrinol* 22: 771-7
- Harvey PW (2012) Hypothesis: prolactin is tumorigenic to human breast: dispelling the myth that prolactin-induced mammary tumors are rodent-specific. *J Appl Toxicol* 32: 1-9
- Jacobson EM, Hugo ER, Borcharding DC, Ben-Jonathan N (2011) Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Discov Med* 11: 315-24
- Jacobson EM, Hugo ER, Tuttle TR, Papoian R, Ben-Jonathan N (2010) Unexploited therapies in breast and prostate cancer: blockade of the prolactin receptor. *Trends Endocrinol Metab* 21: 691-8
- Kleinberg DL, Barcellos-Hoff MH (2011) The pivotal role of insulin-like growth factor I in normal mammary development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40: 461-71
- LaPensee EW, Ben-Jonathan N (2010) Novel roles of prolactin and estrogens in breast cancer: resistance to chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 17: R91-107
- Lkhider M, Seddiki T, Ollivier-Bousquet M (2010) Prolactin and its cleaved 16 kDa fragment. *Med Sci (Paris)* 26: 1049-55
- Shemanko CS (2008) Mammary epithelial stem and progenitor cells and the prolactin pathway. *Front Biosci* 13: 3940-50
- Tworoger SS, Hankinson SE (2008) Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 13: 41-53

Prothèses mammaires

Les différentes prothèses mammaires : de quoi disposons-nous en reconstruction mammaire ?

*Different kinds of breast implants:
what's available for reconstructive surgery?*

M.-C. Perrot-Bassoul

Mots clés : prothèses mammaires, reconstruction mammaire

Keywords: breast implants, reconstructive breast surgery

Le but de cet exposé n'est pas d'établir un catalogue des différentes prothèses disponibles sur le marché mais d'en résumer les principales caractéristiques, avec leurs avantages et leurs inconvénients, en s'aidant des données de la littérature récente des 5 dernières années.

Après un rapide retour en arrière sur l'évolution des prothèses depuis près d'un demi-siècle, nous rappellerons les principes de base qui doivent être respectés au cours de leur fabrication.

Nous analyserons les arguments qui peuvent orienter le choix du plasticien entre toutes ces prothèses qu'elles soient lisses ou texturées, rondes ou anatomiques, gonflables ou préremplies, temporaires ou définitives.

Enfin, nous envisagerons, comment et avec quels supports, la reconstruction prothétique est en train ou risque d'évoluer dans les années qui viennent.

Analyse rétrospective d'une série de 770 prothèses PIP

A retrospective study of 770 PIP prothesis

K.B. Clough, E. Massey, C. Nos, C. Alaeddine, M. Meunier et I. Sarfati

Mots clés : prothèse mammaire, suivi, complications

Keywords: breast implants, follow up, complications

Introduction

Le signalement de ruptures anormalement précoces de prothèses Poly Implant Prothèse (PIP) a permis la découverte de ce qui apparaît être une fraude industrielle, pouvant concerner des centaines de milliers de patientes dans le monde. Cette découverte a abouti à l'interdiction de la commercialisation de ces implants, puis à la recommandation, en France et dans de nombreux autres pays, d'explication systématique. À ce jour, peu d'études ont analysé le taux de rupture de ces implants ou le suivi cancérologique des femmes ayant eu l'implantation de prothèses PIP.

Matériel et méthodes

Lorsque la crise PIP a éclaté en 2010, nous avons établi à l'Institut du Sein une base de données rétrospective de toutes les patientes ayant eu la pose d'une prothèse PIP dans notre équipe. L'objectif de cette étude était de tenter d'analyser le taux de rupture d'implant, la sensibilité des examens d'imagerie pour le diagnostic de rupture, le taux de réintervention et l'incidence des cancers apparus après la pose de la prothèse PIP.

Résultats

Entre 2000 et 2009, 770 prothèses PIP ont été implantées chez 501 patientes. 70,1 % des prothèses (540 prothèses) ont été posées pour reconstruction mammaire après cancer et 29,9 % (230 prothèses) à visée esthétique ou pour syndrome malformatif. Le suivi médian est de 52 mois. Le taux de patientes perdues de vue (> 18 mois) était de 28,9 %. En avril 2012, 48,6 % des prothèses (374) avaient été explantées soit, avant 2010, pour cause traditionnelle (coque, amélioration du résultat, complication...), soit ensuite pour remplacement préventif d'après les recommandations des tutelles. Le taux de rupture des prothèses explantées était de 22,5 % (84 prothèses). Ces 84 prothèses rompues représentaient 10,9 % du total des prothèses posées. Lors du suivi des patientes opérées pour reconstruction après cancer, il y eut 14 (3,7 %) récurrences locorégionales : 5 cas de récurrence homolatérale, 4 cas de récurrence contralatérale et 5 cas de récurrence ganglionnaire. Treize patientes (2,6 %) ont développé une évolution métastatique de leur cancer. Deux patientes ont présenté un lymphome (un de forme thoracique, un inguinal).

Conclusions

Avec un recul médian de 4 ans, le taux de rupture minimum des prothèses PIP de cette série est de 10,9 %. Ce taux est 4 à 5 fois plus élevé que le taux attendu. Il est certainement sous-évalué en raison des patientes perdues de vue et de la faible sensibilité des examens d'imagerie en cas de rupture débutante. Aucun cancer n'a été observé chez les patientes implantées pour raison esthétique. La crise PIP montre l'intérêt de constituer des bases de données prospectives des dispositifs médicaux implantables, qui imposent toutefois l'attribution de moyens permettant l'analyse des données et la reconvocation des patientes.

Aspects réglementaires de la mise sur le marché

Regulatory aspects of the marketing

F. Labedan

Mots clés : prothèse mammaire, réglementation

Keywords: breast implant, reglementation

Les prothèses mammaires sont des dispositifs médicaux, produits de santé à part entière, lesquels se distinguent des médicaments par leur mode d'action (autre que pharmacologique, immunologique ou métabolique).

Les dispositifs médicaux font l'objet d'une réglementation qui leur est propre et qui est récente : 1998 pour la majorité d'entre eux.

Elle correspond à une libre circulation au sein de l'Union Européenne après « marquage CE ».

Au cours de ces dernières années, la réglementation sur les dispositifs médicaux a considérablement évolué avec notamment la mise en place d'une nouvelle directive européenne 2007/47/CE renforçant, en particulier, l'évaluation clinique.

Par ailleurs, au niveau français, les affaires Médiateur® et PIP ont conduit les autorités à s'interroger sur la valeur du système de marquage CE en comparaison au système d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et sur leurs conditions d'accès au marché.

La Commission Européenne qui avait déjà entrepris une revue des textes européens en vue d'une meilleure harmonisation intracommunautaire s'est alors vue challengée par la France pour durcir ses positions.

Dans ce contexte environnemental, la mise sur le marché des dispositifs médicaux va nécessairement faire l'objet de modifications. Elle est déjà plus contrainte en France avec l'application de la Loi Bertrand (encadrement de la publicité, renforcement de la demande de preuves cliniques...).

Elle pourrait l'être beaucoup plus si demain l'Europe décidait de la mise en place d'une préautorisation avant la mise sur le marché de certains dispositifs médicaux dont les implants mammaires.

Indépendamment de cette décision, les modifications législatives au niveau européen vont conduire à un renforcement des règles applicables tant au niveau des entreprises, notamment sur le contenu des dossiers de marquage et le suivi des produits mis sur le marché (traçabilité, vigilance...) qu'au niveau des autorités et organismes notifiés au travers entre autres d'inspections et audits des fabricants renforcés.

Les dispositifs médicaux, secteur peu ou mal connu, assez opaque jusqu'à récemment, sont devenus un sujet d'intérêt publique compte tenu de leur rôle majeur au sein des produits de santé.

Surveillance des prothèses mammaires mises en place – Aspect médical

S. Pétoin

Pour en savoir plus

Cuisenier J (2012) Les implants mammaires [Pages de la SFSPM]. Oncologie 14 : 400-8

Surveillance des implants mammaires mis en place : qui fait quoi et comment y contribuer ?

Post-implantation monitoring of breast implants: who is involved in what and how to contribute?

C. Féchant

Mots clés : prothèse mammaire, implants mammaires, augmentation mammaire, reconstruction mammaire, surveillance, suivi, sécurité d'emploi

Keywords: breast implant, breast augmentation, breast reconstruction, monitoring, safety

Les implants mammaires sont des dispositifs médicaux implantables particuliers du fait de leur indication pouvant être reconstructrice ou esthétique. Les événements médiatiques ayant mis en lumière des pratiques frauduleuses d'un fabricant, le système d'accès au marché et de surveillance des prothèses mammaires est exposé et remis en question à l'échelle locale, européenne et internationale.

Les patientes, associations de patientes, les professionnels de santé et sociétés savantes, les groupes d'experts, les autorités de santé, les organismes notifiés, les industriels, les fabricants participent tous, à des étapes différentes, au processus permettant d'assurer la mise sur le marché d'implants mammaires apportant les garanties d'un service médical attendu ou d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Nous détaillerons ici les moyens existants, cadrés par les réglementations, la réflexion sur la mise en place de registres de suivi, ainsi que le rôle essentiel des professionnels de santé et sociétés savantes dans l'éducation des patientes et la collecte de données cliniques pertinentes.

Références bibliographiques

Article L.5211-1 du Code de la Santé Publique. Site Internet de legifrance.gouv. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281>

Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux modifiée par les directives 97/79/CE et 2000/70/CE exigences essentielles de qualité et de sécurité

Dossier thématique sur les implants mammaires PIP préremplis de gel de silicone. Site Internet de l'ANSM. <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Implants-mammaires-PIP-pre-remplis-de-gel-de-silicone>

Eucomed. European parliament resolution on PIP received with a mixed feelings by industry. <http://www.eucomed.org/newsletternews/373/124/news/2012/04/26/European-Parliament-s-Resolution-on-PIP-received-with-mixed-feelings-by-industry>

European parliament. PIP Breast implants learn the lessons of this fraud. <http://www.europarl.europa.eu/news/en/pressroom/content/20120423IPR43732/html/PIP-breast-implants-learn-the-lessons-of-this-fraud>

Guide pratique : parcours du dispositif médical. Haute Autorité de Santé, décembre 2009

Norme NF ISO 14 607 : Implants chirurgicaux non actifs, Implants mammaires, exigences particulières, S94-350, AFNOR novembre 2009

Poly implant Prothese (Pip) Breast Implants: Final report of the Expert Group, Sir Bruce Keogh, NHS Medical Director, UK Department of health; June 18, 2012

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks: SCENIHR. The Safety of PIP Silicone Breast Implants, Version of 1st February 2012

**Atelier de radiologie 1 –
L'imagerie interventionnelle
mammaire : comprendre
pour mieux prescrire**

Microbiopsies ou macrobiopsies écho-guidées des nodules mammaires : le choix des armes

US guided breast biopsy: from large core biopsy to vaccum assisted breast biopsy

L. Rotenberg

Mots clés : cancer du sein, biopsie, microbiopsie, macrobiopsie, échoguidage, sénologie interventionnelle

Keywords: breast cancer, large core biopsy (LCB), vacuum assisted breast biopsy (VABB), ultrasound guided (US), interventional breast imaging

Méthode validée et reconnue pour le diagnostic et l'évaluation des lésions cliniques et infracliniques, les biopsies guidées prennent une place prépondérante dans la prise en charge des lésions mammaires.

De par sa facilité d'utilisation, le guidage échographique est toujours choisi en première intention, si la cible le permet, s'agissant d'une technique en temps réelle, non ionisante, fiable et peu coûteuse.

Plusieurs techniques de prélèvement sont aujourd'hui à notre disposition et doivent être employées à bon escient, fonction du contexte et de la question posée au cas par cas.

Si la cytologie, par sa simplicité de mise en œuvre, conserve quelques indications, ses faibles sensibilités (pour les lésions malignes) et spécificités (pour les lésions bénignes) ainsi que la raréfaction des cytologistes en font une procédure de moins en moins utilisée.

Depuis le début des années 1990 [1], les microbiopsies au pistolet automatique (MPA) 16 et 14 g, permettent, grâce à leur grande valeur prédictive de malignité, une prise en charge plus efficace des cancers du sein, avec chirurgie en un temps, associant résection sécurisée et technique du ganglion sentinelle dès que possible, ou bien de déterminer le protocole le plus adéquat en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

Dès le milieu des années 1990, l'apparition de systèmes de macrobiopsie assistée par le vide (MAV) représente une nouvelle étape décisive, permettant des prélèvements plus importants, voire l'exérèse complète des lésions, augmentant ainsi de façon très significative les valeurs prédictives positives et négatives quel que soit le type de guidage et en particulier échographique [2, 3, 6].

Le risque de sous-estimation, donc de faux négatifs, bien que nettement abaissé, n'est toutefois pas éliminé [2, 5], et l'indication de reprise chirurgicale reste la règle en cas de lésion frontière telle que l'hyperplasie canalaire atypique, de même que pour tout CCIC (carcinome canalaire *in situ*) ou CLIS (carcinome lobulaire *in situ*) [7, 8].

Dans les nombreux cas de lésion bénigne, la MAV réduit le nombre de chirurgie inutile, moyennant une procédure peu invasive, moins coûteuse, n'ayant que peu d'effets secondaires et ne laissant que peu ou pas de cicatrice intra- comme extra-mammaire, facilitant ainsi la surveillance [4, 5, 7, 10].

De nouveaux outils, tel le système Intact [10], permettent dès aujourd'hui des exérèses monoblocs et orientées, équivalentes à une exérèse chirurgicale quand elles sont techniquement praticables et médicalement indiquées.

Le débat en 2012 n'est plus de savoir si l'exérèse est possible par macrobiopsie quelle que soit la technique (MAV ou Intact), mais plutôt de savoir quand elle est opportune et dans quel cadre [4, 10].

Les communications et les publications [2-5, 7, 9, 10] permettent aujourd'hui de mieux préciser ces indications dans le cadre de décisions pluridisciplinaires, afin d'en évaluer les bénéfices médicaux, psychologiques, socio-économiques ainsi que leurs limites.

Ainsi, la prédiction de Laura Liberman à l'aube de notre siècle [9] commence à prendre forme, que « peut-être le jour viendra dans ce nouveau millénaire où nous pourrons offrir aux femmes non seulement un diagnostic peu invasif mais également un traitement peu invasif de leurs lésions mammaires ».

Références

1. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA *et al.* (1993) US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 187: 507-11
2. Plantade R, Hammou JC, Gerard F *et al.* (2005) Macrobiopsies assistées par le vide sous guidage échographique : à propos de 382 cas. *J Radiol* 1003-15
3. Rotenberg L, Verhille R, Schulz-Wendland R *et al.* (2004) Multicenter clinical experience with large core soft tissue biopsy without vacuum assistance. *Eur J Cancer Prevention* 13: 491-8
4. March DE, Bret F, Coughlin, Ruth B, Barham *et al.* (2003) Breast Masses: Removal of All US Evidence during Biopsy by Using a Handheld Vacuum-assisted Device-Initial Experience. *Radiology* 227: 549-55
5. Jackman RJ, Marzoni FA, Nowels KW (1998) Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. *AJR Am J Roentgenol* 171: 1325-30
6. Perez-Fuentes JA, Longobardi IR, Acosta VF *et al.* (2001) Sonographically Guided Directional Vacuum-Assisted Breast Biopsy. Preliminary Experience in Venezuela. *AJR* 177: 1459-63
7. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA *et al.* (2000) Accuracy and Complication Rates of US-guided Vacuum-assisted Core Breast Biopsy: Initial Results. *Radiology* 215: 694-7
8. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE *et al.* (2004) Lobular Carcinoma *in situ* or Atypical Lobular Hyperplasia at Core-Needle Biopsy: Is Excisional Biopsy Necessary? *Radiology* 231: 813-9
9. Liberman L (2000) Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy State of the Art at the Millennium. *AJR* 174: 1191-9
10. Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B *et al.* (2011) Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non-palpable breast lesions with the Intact[®] breast lesion excision system. *Eur J Radiol* (in press)

Macrobiopsies diagnostiques : monoblocs ou fragmentaires ?

Large core biopsies: one-pass on bloc excision or vacuum-assisted biopsy?

R. Plantade

Mots clés : macrobiopsie mammaire, marges, excision

Keywords: large core breast biopsy, margins, excision

Les macrobiopsies ont révolutionné la prise en charge des foyers de microcalcifications en évitant les surveillances rapprochées, anxiogènes, et les interventions chirurgicales inutiles [1].

C'est aussi le prélèvement percutané le plus approprié pour les distorsions architecturales et les gestes sous IRM.

Avec le système monobloc, la sonde est de plus gros calibre, ce qui impose une incision cutanée plus large. Le volume tissulaire prélevé est grossièrement comparable.

Mais avec la macrobiopsie monobloc, la lésion n'est pas fragmentée, ce qui permet une mesure précise de la taille et une analyse tridimensionnelle de l'architecture lésionnelle. Cela est particulièrement utile lorsque le diagnostic final dépend de l'étendue lésionnelle (hyperplasie canalaire atypique *versus* carcinome canalaire *in situ* de bas grade) ou lorsqu'il s'agit d'une lésion complexe (distorsion architecturale, certaines lésions frontières) (fig. 1).

Par ailleurs, cette technique permet l'analyse des berges du prélèvement et des éventuelles marges libres, ce qui peut faciliter la prise en charge ultérieure.

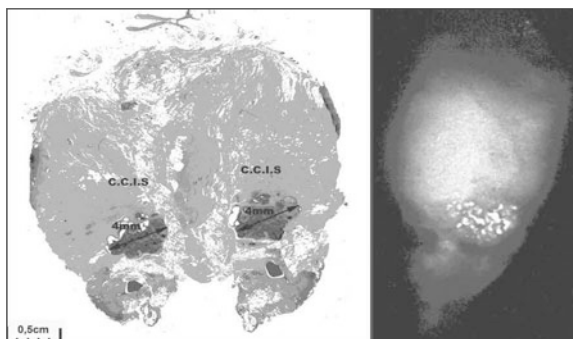


Figure 1 – Macrobiopsie monobloc (avec panier 20 mm) effectuée pour un petit foyer de microcalcification suspect (Bi-Rads 4). a : La radiographie de l'échantillon confirme la présence de l'ensemble du foyer. b : Le prélèvement est ouvert dans son grand axe, en bivalve. Son analyse histologique montre que les microcalcifications correspondent à un carcinome canalaire *in situ*. L'exérèse de la lésion apparaît complète. Les berges du prélèvement sont saines avec une marge libre de 2 mm.

La section du prélèvement est effectuée par un cutter rotatif avec les systèmes aspiratifs et par la radiofréquence avec les systèmes monoblocs.

Cette radiofréquence coagule les berges du prélèvement, ce qui limite les risques de saignement mais peut entraîner des artéfacts, habituellement inframillimétriques qui ne gênent alors pas l'interprétation histologique.

Elle peut aussi entraîner des brûlures cutanées ou pectorales, ce qui restreint les conditions de faisabilité :

- le sein doit être suffisamment épais (au moins 25 mm en compression) ;
- la distance entre la lésion et la peau ou le muscle doit être d'au moins 6 mm ;
- l'utilisation sous IRM, la présence d'implants mammaires ou de pacemaker sont contre-indiqués.

La sous-estimation serait minorée avec les systèmes monoblocs pour l'hyperplasie canalaire atypique [2] et le carcinome canalaire *in situ* [3] (tableau I). L'exérèse tumorale serait complète avec une marge libre d'au moins 1 mm dans 75 à 80 % des cas [4, 5].

En revanche, les échecs sont plus fréquents à cause de problèmes de dysfonctionnement ou de ciblage. Le risque de refoulement est en effet assez important, rendant indispensable le contrôle du bon positionnement de la sonde avec une cible radiologique initialement bien individualisable.

Ainsi, le choix entre les deux systèmes de macrobiopsie se fera au cas par cas, en fonction de ces différents éléments.

Tableau I. Comparatif des macrobiopsies fragmentaires et monoblocs. Les chiffres moyens sont indiqués.

Caractéristiques	Macrobiopsies	
	Fragmentaires	Monoblocs
Épaisseur mammaire minimale	12 mm	25 mm
Contre-indications	0	Pacemaker
		Implant
		IRM
Faisabilité	> 90 %	50 %
Incision cutanée	4 mm	10 mm
Volume tissulaire prélevé	2 gr	2 gr
Analyse architecturale	±	Oui
Analyse des berges d'échantillon	0	Oui
Analyse des marges libres	0	Oui
Artéfacts	0	< 1 mm
Sous-estimation		
Hyperplasie canalaire atypique	19 % (0-35)	12 % (0-20)
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	12,5 % (0-26)	7,5 % (0-21)
Échecs	1,30 %	4 %

Références

1. Plantade R, Hammou JC, Fighiera M *et al.* (2004) Sous-estimation du cancer du sein par les macrobiopsies stéréotaxiques 11-Gauge assistées par le vide. J Radiol 85: 391-401
2. Sie A, Bryan DC, Gaines V *et al.* (2006) Multicenter evaluation of the breast lesion excision system, a percutaneous, vacuum-assisted, intact-specimen breast biopsy device. Cancer 107: 945-9
3. Killebrew LK, Oneson RH (2006) Comparison of the diagnostic accuracy of a vacuum-assisted percutaneous intact specimen sampling device to a vacuum-assisted core needle sampling device for breast biopsy: initial experience. Breast J 12: 302-8
4. Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B *et al.* (2012) Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non-palpable breast lesions with the Intact® breast lesion excision system. Eur J Radiol 81: 719-24
5. Allen SD, Nerurkar A, Guidabaldo U, Della Rovere Q (2011) The breast lesion excision system (BLES): a novel technique in the diagnostic and therapeutic management of small indeterminate breast lesions? Eur Radiol 21: 919-24

Macrobiopsie sous stéréotaxie des microcalcifications dans la prise en charge des cancers du sein

Role of stereotactic guided VABB of microcalcifications in the management of breast cancer

B. Scheuer-Niro

Mots clés : macrobiopsie, microcalcifications, histologie, cancer du sein, traitement

Keywords: VABB, microcalcifications, histologic findings, breast cancer, treatment

Introduction

Avec l'arrivée du dépistage du cancer du sein et les évolutions techniques en imagerie médicale, de plus en plus d'anomalies mammaires sont détectées, très souvent à un stade infraclinique. Les foyers de microcalcifications, anomalie de petite taille, font partie des lésions mammaires de découverte fortuite lors d'un examen de dépistage. Leur étude se fait en mammographie avec des clichés orthogonaux en agrandissement. Si, le plus souvent, ils traduisent une pathologie mammaire bénigne, certains peuvent correspondre à un cancer mammaire souvent canalaire. La caractérisation histologique de la lésion contribue à une prise en charge de la lésion mammaire qui n'est pas exclusivement chirurgicale mais qui indique parfois des traitements complémentaires. La chirurgie mammaire a vu des changements en raison du diagnostic positif précoce des lésions mammaires de très petite taille. C'est le rôle de l'oncologie de définir des

compléments thérapeutiques. Les foyers de microcalcifications classés Bi-Rads 4 et 5 et dans certains cas les foyers classés Bi-Rads 3 doivent bénéficier d'un diagnostic histologique. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [1] et les Standards Options et Recommandations (SOR) [2] préconisent aux chirurgiens et oncologues de disposer d'un diagnostic histologique préalable pour décider de la prise en charge des lésions mammaires. La macrobiopsie par aspiration sous vide est un examen suffisamment sensible et spécifique et est préférable à la biopsie chirurgicale.

Pourquoi prélever des microcalcifications Bi-Rads 4C et 5 ?

La macrobiopsie est un examen fiable (Précision 96-98 %) qui permet d'obtenir le diagnostic histologique de l'anomalie mammaire. En cas de lésion bénigne avec concordance radio-histologique, elle évitera la chirurgie [3]. Si elle fait le diagnostic de cancer, elle évitera un acte chirurgical de biopsie diagnostique suivi d'une deuxième chirurgie thérapeutique. Un consensus anatomo-pathologique s'est dégagé pour recommander de ne pas pratiquer d'examen histologique extemporané pour les microcalcifications et les masses inférieures à 10 mm [4, 5]. Il est important que l'anomalie mammaire suspecte en imagerie corresponde bien à la lésion histologique. Le site de la biopsie est marqué par le positionnement du clip lors de la biopsie qui permettra d'aider le repérage préopératoire en cas de geste chirurgical.

En cas de cancer confirmé par la macrobiopsie, le résultat anatomopathologique va orienter la stratégie thérapeutique qui sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

L'examen histologique de la biopsie renseigne sur le type de cancer et le grade histopronostique [6, 7].

- Néoplasie lobulaire *in situ*, carcinome canalaire *in situ* sans lésion infiltrante (grade nucléaire : bas grade/intermédiaire/haut grade, sans ou avec micro-invasion), carcinome infiltrant (type : canalaire/lobulaire/autre, grade de SBR). Elle renseigne également sur les facteurs pronostiques et/ou prédictifs comme statut des récepteurs hormonaux, statut HER2. À l'issue du bilan initial, le stade cTNM de la tumeur est établi. Le geste chirurgical thérapeutique sera mieux programmé, les traitements complémentaires éventuels expliqués à la patiente.

- Ainsi, en cas de petite tumeur sans caractère invasif une mastectomie partielle (tumorectomie) et radiothérapie seront suffisantes avec l'objectif d'une exérèse *in sano* [4].
- En revanche, en cas d'une lésion infiltrante une chirurgie axillaire complémentaire adaptée doit être envisagée (ganglion sentinelle ou curage axillaire d'emblée).
- Pour les lésions multifocales ou étendues, la double macrobiopsie réalisée à une distance de 3 cm permet le diagnostic de malignité avec mastectomie totale éventuellement complétée par une reconstruction immédiate.
- Le choix du traitement est établi en tenant compte des critères prédictifs de réponse aux différents traitements et des facteurs pronostiques associés qui pourront être recherchés à partir des prélèvements des biopsies (récepteurs hormonaux, surexpression de HER2).

Le bilan initial d'imagerie et de la biopsie ne permet pas de connaître la taille tumorale. Il est donc important d'avertir la patiente qu'il s'agit en préopératoire du schéma thérapeutique qui sera rediscuté après la chirurgie et notamment après analyse anatomopathologique de la pièce de tumorectomie : taille tumorale, état des berges et enfin les caractéristiques tumorales. On rappelle que le taux de sous-estimation de la macrobiopsie des lésions atypiques et des cancers *in situ* qui sont des carcinomes *in situ* ou infiltrants varient de 5 à 20 % [8]. Ce taux de sous-estimation est plus faible avec l'utilisation des sondes de plus gros calibres (7 et 8 Gauge) et diminuera probablement encore avec la macrobiopsie monobloc (INTACT, BLES) [9].

Conclusion

La macrobiopsie sous stéréotaxie des microcalcifications est un examen sensible, spécifique et précis qui permet d'apporter un diagnostic positif de cancer du sein et de caractériser le cancer. La stratégie thérapeutique sera définie dès cette première étape en RCP et expliquée à la patiente et ses proches. Le diagnostic de cancer du sein est psychologiquement mieux accepté en connaissance du parcours thérapeutique. La macrobiopsie permet d'éviter des chirurgies inutiles. Le chirurgien pourra mieux programmer son intervention (mastectomie partielle ou complète ± chirurgie axillaire [ganglion sentinelle, curage axillaire]). L'équipe oncologique envisagera et définira les traitements complémentaires les plus adaptés en fonction des facteurs prédictifs de réponse aux différents traitements et des facteurs pronostiques associés.

Références

1. HAS (2010) Guide-Affection longue durée, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer du sein
2. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E *et al.* (2005) Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canalaire *in situ* du sein (rapport abrégé) : Bull Cancer 92: 155-68
3. Seror JY, Antoine M, Scetbon F *et al.* (2000) Apport des macrobiopsies stéréotaxiques par aspiration dans la stratégie de prise en charge des microcalcifications mammaires : première série prospective de 115 cas : Gynecol Obstet Fertil 28: 806-19
4. Barranger E, Morel O, Coutant C *et al.* (2007) Stratégie de prise en charge chirurgicale des microcalcifications du sein : J Gynecol Obstet Biol Reprod 36: 468-72
5. Bernard P, Pasquier D, Brun JL (2011) L'examen anatomo-histopathologique extemporané en chirurgie gynécologique et mammaire : recommandations. Réal Gyn Obstet 153
6. Guinebretiere JM, Menet E, Suciu V (2010) Comment analyser un compte rendu anatomopathologique de biopsie dirigé du sein ? Imagerie de la femme 20: 1-7
7. Galant C, Berliere M, Leconte I (2010) Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. Imagerie de la femme 20: 9-17
8. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J *et al.* (1999) Stereotactic, automated, large core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. Radiology 210: 799-805
9. Seror JY, Lesieur B, Scheuer-Niro B *et al.* (2011) Predictive factors for complete excision and underestimation of one-pass en bloc excision of non palpable breast lesions with the INTACT® breast lesion excision system. Eur J Radiol 81: 719-24

Biopsie mammaire sous IRM : indications et limites

Breast biopsy under MRI guidance: Indications and limits

J. Chopier et I. Thomassin Naggara

Mots clés : biopsie mammaire sous IRM

Keywords: MRI guidance

Introduction

L'IRM mammaire détecte des cancers occultes cliniquement et en imagerie conventionnelle. Si une lésion suspecte est repérée, la biopsie sous IRM permet de déterminer sa nature mais avant de la réaliser, la recherche de sa traduction en échographie et en mammographie est indispensable [1]. La biopsie sous IRM reste un examen non usuel en raison de l'accès limité aux machines et de sa durée.

Poser l'indication d'une biopsie sous IRM

Affirmer le caractère pathologique de la prise de contraste

Il faut d'abord affirmer le caractère pathologique de la prise de contraste en éliminant les « fausses » prises de contraste liées à des rehaussements glandulaires physiologiques ou d'origine hormonale.

Affirmer l'absence d'une traduction en imagerie de ce rehaussement

Il faut ensuite affirmer l'absence d'une traduction en imagerie de ce rehaussement par une échographie de seconde intention et une relecture dirigée de la mammographie.

Une corrélation positive avec un examen d'imagerie conventionnelle permet l'obtention rapide et aisée d'un diagnostic par une biopsie écho-guidée ou sous stéréotaxie. Ces examens doivent être pratiqués rapidement pour ne pas retarder la prise en charge.

Efficacité de l'échographie de seconde intention

L'efficacité de l'échographie de seconde intention rapportée dans la littérature est variable de 23 à 89 % [2]. Sa pratique n'est pas aisée car elle repose sur la mise en évidence d'images subtiles ou de petite taille non repérées initialement sur un examen échographique standard. Le radiologue doit avoir connaissance de toutes les données : mammographiques, échographiques et IRM. Dans plus de 50 % des cas, cette échographie de « second look » permettra de repérer la lésion. Une corrélation échographique est plus fréquente pour les rehaussements avec syndrome de masse [3]. La Trenta *et al.* ont montré que le fait que ces lésions aient une traduction échographique serait plutôt en faveur de leur nature maligne [4].

Relecture ciblée de la mammographie

Des clichés localisés et en agrandissement doivent être réalisés centrés sur le site de l'anomalie IRM. La découverte de microcalcifications, d'une distorsion ou d'une asymétrie pourrait conduire à une biopsie stéréotaxique [1, 5].

Synthèse

La confirmation de la concordance entre l'image échographique ou mammographique est indispensable en positionnant un clip en fin de biopsie.

En cas de doute sur l'exactitude du ciblage, une séquence IRM permettra de vérifier le bon positionnement. Si l'IRM post-biopsie démontre que le site de biopsie ne correspond pas à la lésion ciblée initialement, une biopsie sous guidage IRM doit être proposée à la patiente.

Même en cas de ciblage correct, une IRM de contrôle est nécessaire à 6 mois.

Absence de corrélation avec l'imagerie conventionnelle ?

L'absence de corrélation échographique ou mammographique ne permet pas d'affirmer la bénignité d'une lésion. Selon différentes études, un cancer est confirmé pour 14 à 57 % des prises de contraste IRM suspectes sans corrélation échographique [2].

Pour les lésions classées Bi-Rads 3 en IRM, des prélèvements sous IRM sont organisés rapidement dans un contexte de haut risque génétique ou de lésion maligne concomitante. Dans les autres cas, un contrôle à 6 mois est proposé. Des explications doivent être données à la patiente et à son médecin traitant sur sa nécessité. La biopsie sous IRM sera envisagée en cas de persistance ou de majoration de la prise de contraste anormale.

Pour les lésions classées Bi-Rads 4 ou 5, la biopsie sous IRM est impérative. Rappelons que l'incidence du cancer augmente avec la taille de la lésion détectée à l'IRM [6].

Modalités pratiques

Type de matériel utilisé : antenne et aiguille

L'antenne de surface doit permettre un accès au sein, la plupart des systèmes l'abordent par voie latérale interne ou externe.

Des macrobiopsies doivent être réalisées avec des aiguilles de gros calibre (11-7 G). Les recommandations sont de réaliser au minimum 18 prélèvements (calibre 11G), la mise en place d'un clip est systématique en fin de procédure [7].

Résultats

Dans la série multicentrique de Perlet, le pourcentage de lésions malignes est de 27 %, atypique 3 % et bénignes 70 %. La biopsie est réalisée avec succès dans 98 % des cas [8]. La taille ne semble pas un facteur limitant. La durée moyenne de la procédure est de 70 min pour une lésion. Les complications sont rares, hémorragiques ou infectieuses.

Limites

Malgré un taux élevé de succès démontré dans plusieurs publications (tableau I), la technique de biopsie sous guidage IRM a des contraintes en limitant son usage comparativement aux biopsies avec d'autre guidage.

Tableau I. Taux élevé de succès (d'après David *et al.* [2]).

Étude	Taux de réussite technique	Taux de malignité	Faux négatif
Fischer, 2009	365/389 (96 %)	106/365 (27 %)	2 (immédiat)
Perlet, 2006	517/538 (96 %)	138/517 (27 %)	0
Gebauer, 2006	42/42 (100 %)	11/42 (26 %)	1 (immédiat)
Orel, 2006	85/85 (100 %)	52/85 (61 %)	2 (immédiat)
Liberman, 2005	95/98 (97 %)	24/98 (25 %)	7 (dont 3 atypies)
Lehman, 2005	38/38 (100 %)	14/38 (37 %)	1 (atypie)

Limites techniques de la biopsie sous IRM

Réaliser des prélèvements sous IRM soulève plusieurs problèmes majeurs.

- Accès à la lésion : Le positionnement de la patiente en procubitus et la grille de compression peuvent rendre difficile l'accessibilité. Les lésions prépectorales ou rétro-aréolaires sont d'abord difficile, de même qu'une épaisseur de sein insuffisante reste un facteur limitant.
- Les aimants sont fermés, donc la réalisation du prélèvement s'effectue en dehors.
- Le système de compression peut minimiser l'intensité de la prise de contraste. Liberman *et al.* rapportent que 12 % des lésions référées pour biopsie ne se rehaussaient pas au moment de l'examen [9]. Heffler *et al.* rapportent un taux de malignité de 10 % pour des lésions qui n'étaient plus visibles le jour de la biopsie, mais revues ultérieurement [10]. Si une lésion n'est pas visible le jour de la biopsie, un contrôle IRM à court terme est suggéré.
- La lésion IRM justifiant le prélèvement, est repérée car elle entraîne une prise de contraste qui s'atténue rapidement après l'injection.
- La taille de la lésion : petite, elle est difficile à repérer.
- La corrélation radio-pathologique reste le problème majeur, rendue difficile par l'absence de traduction « ex vivo » du rehaussement IRM. La confirmation de l'adéquation du prélèvement ne se fait qu'en différé. Il est impossible de confirmer que la lésion est présente dans les spécimens collectés [2]. En cas de

résultat bénin ou non spécifique, un contrôle IRM est recommandé à 6 mois. Les lésions atypiques ou malignes sont opérées.

- Le clip déposé en fin de procédure est parfois difficile à repérer sur la séquence finale en raison des remaniements dans la cavité.

Conclusion

Afin de limiter l'inflation de biopsies générées par une pratique abusive de l'IRM mammaire, il faut respecter les indications de cet examen [1].

La pratique des biopsies sous IRM n'est pas intuitive, c'est un examen long et coûteux. Elle nécessite une bonne connaissance par le médecin et le manipulateur des deux techniques : IRM mammaire et macrobiopsie. Une courbe d'apprentissage et un tutorat sont requis avant de débiter [2]. Cet examen est validé par l'exactitude du siège du prélèvement et les informations obtenues en anatomopathologie. La difficulté de la corrélation radio-pathologique doit rendre vigilant sur l'interprétation des résultats.

Références

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* (2010) Magnetic resonance of the breast Recommendations from the Eusoma working group. *Eur J Cancer* 76: 1296-310
2. David J, Lalonde L, Trop I (2007) Biopsie sous guidage IRM. In : Balleyguier C, Perrot N, Ardens Y, Frey I, Kinkel K, Taieb S, eds. *IRM : Sein-Gynécologie-Obstétrique*. Paris: Masson ; p. 301-15
3. De Martini WB, Lehman CD, Peacock S, Russel MT (2006) Role of targeted ultrasound in evaluating suspicious breast MRI lesions. *Abrégé publié ARRS*
4. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA *et al.* (2003) Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology* 227: 856-61
5. Thomassin-Naggara I, Trop I, Chopier J *et al.* (2011) Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: the added value of mammography and US for lesion categorization. *Radiology* 261: 69-79
6. Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD (2006) Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR Am J Roentgenol* 186: 426-30
7. Kinkel K, Tardivon A (2008) Directive européenne sur l'interventionnel mammaire version française de la société européenne d'imagerie du sein (EUSOBI). *Imagerie de la femme* 188: 83-8
8. Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A *et al.* (2006) Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 106: 982-90
9. Liberman L, Holland AE, Marjan D *et al.* (2007) Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 188: 684-90
10. Hefler L, Casselman J, Amaya B *et al.* (2003) Follow-up of breast lesions detected by MRI not biopsied due to absent enhancement of contrast medium. *Eur Radiol* 13: 344-6

**Atelier de radiologie 2 –
l'IRM mammaire illustrée :
indications et clés d'interprétation**

IRM mammaire : les clés de la prescription et du compte rendu

Breast MRI: prescription and interpretation keys

B. Salicru

Mots clés : IRM mammaire, indications, interprétation

Keywords: breast magnetic resonance imaging, indications, interpretation

Les performances de l'IRM ont été colligées récemment [1] dans le Rapport d'évaluation technologique (mars 2010) édité par la Haute Autorité de Santé (HAS) : ce rapport est téléchargeable sur www.has-sante.fr [1].

Les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et négative de l'IRM mammaire sont plus grandes que celles de la mammographie (et/ou de l'échographie) dans l'évaluation de la présence de lésions cancéreuses :

- la sensibilité de l'IRM varie de 86 à 100 % ;
- la sensibilité de la mammographie varie entre 56 et 86 % ;
- la sensibilité de l'échographie varie entre 75 et 97 %.

Ceci est vrai pour les cancers invasifs et pour les cancers *in situ* (CCIS). Et ce, quelle que soit la taille de la tumeur.

Cette forte sensibilité de l'IRM a un coût : une spécificité faible, responsable de nombreux rehaussements fortuits. On estime à 16 % le taux de rehaussement inattendu [2]. La découverte de prises de contraste inattendues reste un problème diagnostique difficile à résoudre et nécessitant souvent une prise en charge dans un centre spécialisé en imagerie mammaire. En effet, 20 % des rehaussements inattendus correspondent à des lésions malignes [2] et lorsque ces rehaussements

1 Clinique du Mail, 38100 Grenoble, France

sont classés « bénin » encore 10 % de ces patientes développent une lésion maligne sur le site du rehaussement « probablement bénin ».

À partir d'un dossier caractéristique, nous examinons les deux étapes cliniques de l'IRM dans tout dossier sénologique : poser une indication d'IRM mammaire dans une situation radio-clinique donnée et en interpréter le résultat.

Poser une indication d'IRM dans une situation donnée

Il s'agit d'utiliser la valeur prédictive négative de l'exploration IRM qui est élevée. Chaque fois qu'une autre technique diagnostique sera plus appropriée (micro- ou macrobiopsie en particulier), il faudra la préférer à l'IRM qui, du fait de sa faible spécificité, risque d'introduire un élément de confusion diagnostique. L'IRM doit être introduite dans le bilan sénologique seulement lorsqu'elle a de bonnes chances d'être pertinente.

Il faut connaître et respecter les non-indications de l'IRM mammaire : il s'agit des situations où l'IRM n'apporte pas d'élément décisif sur le plan diagnostique. Le risque est important, même si, dans le meilleur des cas, la question posée est résolue, de poser d'autres questions en mettant en évidence des prises de contraste inattendues.

Respecter les non-indications de l'IRM mammaire

- Caractérisation d'un foyer de microcalcifications : un foyer ACR3 se surveille, il n'y a aucune indication de l'IRM pour caractériser ces images ; un foyer ACR4 (ou plus) nécessite un prélèvement percutané ou chirurgical.
- Caractérisation d'un nodule : l'absence de rehaussement d'un nodule ne signifie pas sa bénignité ; le rehaussement d'un nodule ne signifie pas sa malignité.
- Caractérisation d'une image stellaire : la découverte d'une image stellaire est une indication chirurgicale ; l'absence de rehaussement ne modifie pas la conduite à tenir.
- Caractérisation d'un placard clinique : l'exploration IRM des placards cliniques peut être à l'origine de faux positifs (dystrophie complexe, pathologie inflammatoire chronique, etc.).

Connaître les bonnes indications de l'IRM mammaire [6]

- Recherche d'une récurrence locale dans un sein traité.

- Bilan après tumorectomie incomplète.
- Bilan d'extension local d'un cancer.
- Recherche d'un primitif mammaire.
- Évaluation de la réponse tumorale au traitement néoadjuvant.
- Dépistage des femmes à risque génétique de cancer du sein.

Comprendre l'interprétation du radiologue

Le compte rendu de l'examen d'IRM mammaire nécessite une grille de lecture pour être valablement compris.

Conditions de réalisation de l'examen

- Rappel du contexte clinique : but de l'examen, anomalies cliniques, biopsies antérieures éventuelles, statut hormonal, phase du cycle, thérapeutique en cours (tamoxifène, THS, etc.).
- Difficultés rencontrées (défaut d'injection, mouvements, etc.) et qualité globale de l'examen : un examen raté ne permet pas une interprétation fiable et doit être soit refait, soit exclu de la réflexion diagnostique.

Anomalie(s) détectée(s)

- Le focus : foyer de rehaussement de petite taille (inférieur à 5 mm), dont les critères morphologiques ne peuvent être définis, non visible en temps que masse avant injection.
- La masse : lésion qui occupe un volume et correspond à un processus habituellement rond, ovale, lobulé ou de forme irrégulière (définie par sa forme, ses contours et son rehaussement interne).
- Le rehaussement sans syndrome de masse : rehaussement d'une zone qui n'est pas une masse (défini par sa distribution, sa forme, et son rehaussement interne).

Classification ACR (American College of Radiology) de l'anomalie détectée

La description des caractéristiques de l'anomalie doit aboutir à une classification ACR. Les sept catégories ACR possibles sont les suivantes :

- ACR0 : un complément d'investigation par une autre technique d'imagerie est nécessaire ;
- ACR1 : examen normal (pas de rehaussement) ;
- ACR2 : anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire (telles que : fibroadénome non rehaussés, cicatrices, lésions graisseuses, kystes) ;
- ACR3 : anomalies probablement bénignes ($VPP < 2\%$), une surveillance à court terme est conseillée. Une biopsie peut être envisagée dans certaines circonstances. Une image ACR3 de découverte fortuite en IRM ne peut pas être surveillée par une autre technique que l'IRM.
- ACR4 : anomalies suspectes ($2\% < VPP < 95\%$) faisant poser l'indication de vérification histologique.
- ACR5 : anomalies évocatrices d'un cancer ($VPP > 95\%$).
- ACR6 : lésion maligne prouvée histologiquement, bilan réalisé dans le cadre du bilan d'extension.

La fourniture dans le compte rendu d'IRM mammaire de la classification ACR est de la responsabilité du radiologue et permet d'adapter la conduite à tenir. Les critères morphologiques et cinétiques des anomalies rencontrées sont pris en compte dans cette classification définitive.

Conduite à tenir

Elle dépend directement de la classification IRM retenue :

- ACR 1 et 2 : arrêt des investigations ;
- ACR3 : surveillance à 6 mois sauf si une corrélation mammographique ou échographique est possible *a posteriori*, auquel cas il faut envisager des prélèvements percutanés ;
- ACR4 et 5 : des prélèvements percutanés doivent être envisagés par la technique qui permet de voir l'anomalie. En l'absence de corrélation avec la mammographie et l'échographie, il faut envisager un prélèvement sous guidage IRM.

Au total, l'IRM mammaire est un examen très performant mais qui nécessite de respecter quelques obligations, faute de se retrouver dans une situation diagnostique plus compliquée après avoir pratiqué cet examen qu'avant. Il faut respecter impérativement les non-indications car elles aboutissent fréquemment à des faux-positifs. Il faut assumer les rehaussements fortuits, les évaluer dans la classification ACR, les confronter aux données anamnestiques, au bilan post-IRM

(que l'on demandera de réaliser au radiologue qui a fait l'IRM), être capable de mettre en œuvre la macrobiopsie sous IRM : on ne doit pas réaliser d'IRM mammaire si on ne dispose pas de la possibilité pratique de proposer une macrobiopsie guidée sous IRM. Enfin, il s'agira chaque fois que nécessaire de discuter les conduites à tenir dans un espace pluridisciplinaire afin d'éviter la cacophonie au lit du malade, toujours mal vécue et contreproductive pour nos patientes.

Références

1. HAS (2010)-Rapport d'évaluation technologique de la Haute Autorité de Santé – Performances de l'IRM - HAS
2. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M (2003) Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *Am J Roentgenol* 181: 655-62
3. Berg WA (2009) Tailored Supplemental Screening for Breast Cancer: What Now and What Next? *AJR* 192: 390-9
4. Saslow D, Boetes C, Burke W *et al.* (2007) American Cancer Society Guidelines for breast Screening with MRI as an adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 57: 75-89
5. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D *et al.* (2010) Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. *J Am Coll Radiol* 7: 18-27
6. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 18: 1307-18
7. Thomassin-Naggara I, Trop I, Chopier J *et al.* (2011) Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: the added value of mammography and US for lesion categorization. *Radiology* 261: 69-79
8. Meisnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA (2009) Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended. *Am J Roentgenol* 193: 1025-9
9. Li J, Dershaw DD, Lee C *et al.* (2009) MRI follow-up of concordant histologically benign diagnosis of breast lesions sampled by MRI-guided biopsy *Am J Roentgenol* 193: 850-5

Les galactophores en IRM : intérêt en clinique

Milk duct appearance in MRI: clinical interest

K. Kinkel¹ et J. Chopier²

Mots clés : sein, canaux de lait, galactographie, IRM, papillome, cancer du sein, écoulement mamelonnaire

Keywords: breast, milk channels, milk ducts, ductography, MRI, papilloma, breast cancer, nipple discharge

L'écoulement mamelonnaire est le 3^e symptôme de consultation en sénologie. Il est multipore, physiologique, durant le post-partum ou la grossesse, iatrogène par des médicaments anxiolytiques, antidépresseurs ou la consommation de cannabis ou fonctionnelle par hyperprolactinémie réactionnelle à des stimulations mécaniques répétées ou à un adénome hypophysaire. Il est pathologique quand il est unipore, unilatéral, persistant et spontané.

L'échographie peut identifier une cause locale fréquente telle qu'une ectasie canalaire dans le cadre des mastopathies fibrokystiques avec un écoulement verdâtre ou un papillome responsable d'un écoulement unipore non verdâtre. La mammographie exclut le foyer de microcalcification d'un cancer intracanaire et reste indispensable pour guider des macrobiopsies stéréotaxiques des foyers de microcalcifications suspects bien qu'une cause maligne n'est retrouvée que dans 9-21 % des écoulements unipores persistants, de couleur séro-sanglante [1]. Si l'écoulement unipore, clair ou sanglant, persiste en absence d'anomalie mamмоgraphique ou échographique une galactographie versus IRM du sein avec

1 Institut de radiologie, Clinique des Grangettes, 1224 Chêne-Bougeries/Genève, Suisse

2 Département de radiologie, Hôpitaux Universitaires Paris Est-site Tenon, 75020 Paris – Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

galacto-IRM peut être réalisée. La galactographie précise l'étendue du système canalaire pathologique mais ne permet pas d'en différencier la nature bénigne ou maligne. Sa réalisation requiert une injection de produit de contraste iodé dans le canal galactophorique sous anesthésie locale, pas toujours faisable et souvent considérée comme invasive. L'IRM mammaire avec galacto-IRM obtient une image galactographique grossière et localise et caractérise une prise de contraste pathologique. L'avantage de l'IRM est de pouvoir visualiser les canaux dilatés sans injecter de produit (séquence cholangio-IRM), de caractériser une prise de contraste anormale et d'en apprécier l'étendue. L'aspect IRM des papillomes montre une masse le plus souvent bien délimitée avec un lavage [2], ce qui est différent des prises de contraste linéaire irrégulières des cancers intracanaux. Il peut y avoir des présentations IRM communes entre papillome et certain cancer intra-canalair de haut grade pouvant prendre l'aspect d'une masse circonscrite avec lavage. Dans les deux cas l'IRM montre le siège et l'étendue de l'anomalie et permet la réalisation de macrobiopsie sous vide avec largage de clip. La négativité de l'IRM a une valeur prédictive négative d'environ 88 % [3]. Elle ne permet cependant pas de surseoir à une résection localisée au seul canal pathologique quand l'écoulement spontané persiste [4]. L'identification des lésions responsables de l'écoulement est facilitée par la plus grande sensibilité de l'IRM augmentant sa valeur pratique. Un clip post-biopsie IRM peut ensuite être repérée par voie stéréotaxique pour faciliter l'approche chirurgicale localisée en cas de pathologie maligne ou à haut risque ou pour la surveillance rapprochée après excision complète d'une pathologie bénigne sans atypie cellulaire.

La revue de la littérature IRM a montré une variété d'approches techniques incluant la possibilité d'effectuer une galactographie avec injection intracanalair de produit de contraste IRM dilué (galactographie IRM directe) afin de reproduire des images galactographiques. Ces études n'ont pas montré de supériorité de la galacto-IRM directe par rapport à la galactographie conventionnelle [5, 6]. En revanche, les études utilisant l'IRM avec injection intraveineuse de produit de contraste ont montré un apport de l'IRM, en particulier quand les explorations sénologiques standards sont restées négatives [2, 7-8]. Hirose *et al.* ont adapté une technique IRM permettant la visualisation des canaux biliaires (cholangiographie IRM) au sein (galacto-IRM sans contraste intragalactophorique ou galacto-IRM indirecte) et ont fusionné cette image avec les images classiques d'IRM du sein après injection intraveineuse de produit de contraste [7]. Orel *et al.* ont montré que le résultat de l'IRM mammaire avait correctement identifié la

cause de l'écoulement mamelonnaire dans 73 % des cas [8]. Ce résultat initial a été confirmé par trois travaux plus larges et avec de meilleurs résultats : une étude prospective française concernant 50 patientes avec un écoulement mamelonnaire suspect sans explication mammographique ou échographique a montré une sensibilité et spécificité de 88 % de l'IRM [3]. Une étude américaine et une étude japonaise ont toutes montré la supériorité de la galacto-IRM par rapport à la galactographie classique [4, 9]. L'IRM du sein avec galacto-IRM paraît donc une technique intéressante quand les explorations mammographiques et échographiques sont négatives ou d'interprétation difficile [10]. Sa négativité dans les écoulements persistants ne permet cependant pas de surseoir à une chirurgie d'excision canalaire limitée. La technique de galacto-IRM étant peu connue, sa diffusion nécessite des efforts d'enseignement radiologique.

Références

1. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE *et al.* (2003) Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 196: 354-64
2. Bhattarai N, Kanemaki Y, Kurihara Y *et al.* (2006) Intraductal papilloma : features on MR ductography using a microscopic coil. *AJR* 186: 44-7
3. Boisserie-Lacroix M (2011) Apport de l'IRM dans les écoulements mamelonnaires pathologiques : analyse de 50 cas. *J Radiol* 92: 412-420
4. Morrogh M, Park A, Elkin EB, King TA (2010) Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast. *Am J Surg* 200: 73-80
5. Yücesoy C, öztürk E, özer Y *et al.* (2008) Conventional galactography and MR contrast galactography for diagnosing nipple discharge: preliminary results. *Korean J Radiol* 9: 426-31
6. Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendtland R *et al.* (2008) Direct MR galactography: feasibility study. *Radiology* 249: 54-61
7. Hirose M, Nobusawa H, Gokan T (2007) MR ductography : comparison with conventional ductography as a diagnostic method in patients with nipple discharge. *Radiographics* 27 (Suppl 1): S183-96
8. Orel S, Dougherty CS, Reynolds C *et al.* (2000). MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 216: 248-54
9. Nakahara H, Namba K, Watanabe R *et al.* (2003). A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge. *Breast Cancer* 10: 320-9
10. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* (2010) Magnetic resonance imaging of the breast. Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46: 1296-316

Le rehaussement sans masse : comprendre et gérer

Nonmass-like enhancement: what we have to know?

I. Thomassin-Naggara¹, J. Chopier¹, M. Ballester², E. Darai² et S. Uzan²

Mots clés : IRM mammaire, rehaussement sans masse, microcalcifications

Keywords: breast MRI imaging, nonmass-like enhancement, microcalcifications

Introduction

Un rehaussement sans masse (RSM) est le rehaussement d'une zone qui n'est pas une masse, ni un foyer (prise de contraste < 5 mm), ni une structure vasculaire [1]. Par définition, c'est un processus qui n'occupe pas un volume, et qui ne peut être repéré sur les séquences non injectées.

Sur un plan physiopathologique, ce rehaussement sans masse peut correspondre à un rehaussement glandulaire physiologique mais également à tous les processus se traduisant par ce que l'on peut appeler les non masses en imagerie conventionnelle qu'il soit d'origine galactophorique comme certains foyers de microcalcifications ou d'origine glandulaire ou stromale comme les asymétries de densité et les distorsions architecturales. Ainsi, il va être essentiel pour correctement gérer ce type d'anomalie IRM de faire une corrélation avec la mammographie ou de l'échographie.

¹ Service de radiologie, Hôpitaux Universitaires Paris Est – Site Tenon, 75020 Paris – Université Pierre et Marie Curie – Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France

² Service de gynécologie et obstétrique, Hôpitaux Universitaires Paris Est – Site Tenon, 75020 Paris – Université Pierre et Marie Curie – Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France

Reconnaître et diagnostiquer un rehaussement sans masse

Un rehaussement sans masse est détecté sur les séquences après injection. La détection d'une prise de contraste en IRM se fait sur des séquences soustraites (entre un temps injecté et une séquence réalisée sans injection). La première étape va donc consister à s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un artéfact (notamment de mouvement). Pour cela, on va vérifier sa persistance sur les séquences natives. Le terme « rehaussement sans masse » implique qu'il n'y est pas de masse détectée sur les séquences natives détectables. De plus, on s'assure que la prise de contraste n'a pas une forme convexe dans tous les plans de l'espace ce qui suggère également une masse. On qualifie ensuite un rehaussement sans masse par sa distribution et ses caractéristiques internes comme le recommande le lexique Bi-Rads. Par ordre de suspicion décroissant, on trouve le rehaussement sans masse de distribution segmentaire, canalaire, diffus asymétrique, régional, focal, linéaire et de type annulaire, micronodulaire, hétérogène, homogène et microponctué.

Les grands principes d'analyse, outre les critères Bi-Rads, sont les suivants.

- Un rehaussement sans masse bilatéral et symétrique est très probablement bénin en rapport avec une imprégnation hormonale [2] qu'il s'agisse d'une patiente en période d'activité génitale notamment lorsqu'elle n'est pas vue en IRM (entre J7 et J14) ou qu'il s'agisse d'une patiente ménopausée sous traitement hormonal substitutif. Ces rehaussements sans masse encore appelés « matriciels de fond » sont soit diffus soit régionaux multiples. Ils peuvent limiter l'interprétation de l'IRM qui doit, dans ces cas-là, être répétée soit le cycle suivant, soit après arrêt du THS.
- Un rehaussement sans masse peut correspondre à une pathologie intragalactophorique. Il est alors de distribution identique à l'arbre galactophorique c'est-à-dire segmentaire ou canalaire. Attention, tout rehaussement de forme linéaire ne correspond pas forcément à un rehaussement canalaire. L'IRM mammaire est une imagerie en coupe. Ainsi, un rehaussement en plage vertical, de forme plane, correspondant à un rehaussement de bord de glande, peut mimer un rehaussement canalaire sur les coupes axiales perpendiculaires à ce rehaussement. Aussi, l'analyse d'un rehaussement sans masse doit se faire toujours dans les trois plans de l'espace et nécessite donc l'acquisition de séquences tridimensionnelles permettant cette analyse.
- Un rehaussement sans masse est moins souvent détecté que les masses (15 %) et a une valeur prédictive moins élevée pour la malignité que les masses. De

nombreuses pathologies bénignes inflammatoires peuvent se traduire par un rehaussement sans masse diffus lorsqu'il existe une mastite ou de distribution canalaire lorsqu'il existe une galactophorite. Aussi, il est quasiment impossible de distinguer une mastite inflammatoire bénigne d'une mastite carcinomateuse en IRM mammaire [3].

- L'analyse des rehaussements sans masse n'est pas très reproductible mais l'analyse est améliorée lorsque que l'on combine la lecture IRM à celle du bilan conventionnel (fig. 1).

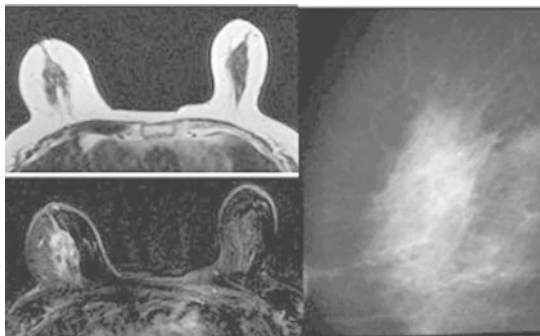


Figure 1 – Carcinome canalaire *in situ* se traduisant par un rehaussement sans masse en IRM et des microcalcifications en mammographie. En haut à gauche, la séquence en pondération T2 montre qu'il n'existe aucune traduction de la prise de contraste détectée sur l'image injectée soustraite en bas et à gauche. Il s'agit donc bien d'un rehaussement sans masse. Ce rehaussement touche toute la glande. Il s'agit donc d'un rehaussement diffus mais qui est asymétrique. Il mesure plus de 2 cm et est associé à des microcalcifications à la mammographie (image à droite). La valeur prédictive positive de ce rehaussement est donc supérieure à 90 %. Puisqu'il existe une correspondance avec les données de la mammographie, les prélèvements percutanés ont été effectués sous guidage stéréotaxique.

Gérer un rehaussement sans masse

Dans une étude récente [4], il a été montré que le signe ayant la valeur péjorative la plus importante devant un rehaussement sans masse en IRM était la présence de calcifications en mammographie dans le territoire du rehaussement sans masse (OR = 36,5). Ainsi, lorsque le RSM mesure plus de 2 cm et qu'il est associé à des calcifications, la VPP de malignité est de plus de 90 %. Lorsqu'il n'existe pas de calcifications en mammographie réalisée préalablement à l'IRM, il est nécessaire

de réaliser des clichés ciblés agrandis centrés sur le territoire du rehaussement sans masse. En l'absence de calcifications visibles, le second élément décisif est la distribution du rehaussement sans masse. En cas de distribution segmentaire (OR = 19,5) ou diffuse asymétrique ou régional asymétrique, la VPP de malignité est de 79 %. Lorsque le RSM présente une autre distribution, l'échographie de seconde intention est importante pour tenter de détecter une ectasie galactophorique ou une zone hypoéchogène dans le territoire du rehaussement IRM. En cas de correspondance du RSM avec une anomalie sur le bilan conventionnel qu'il s'agisse d'une anomalie mammographique ou échographique ; il est nécessaire de réaliser des prélèvements per cutanés qui seront associés au positionnement d'un clip intra mammaire. Le clip permettra de s'assurer du bon positionnement de la biopsie au niveau du non masse en cas de prélèvement bénin. Si le rehaussement sans masse n'a pas de traduction sur l'imagerie conventionnelle, l'âge de la patiente et les antécédents permettront de discuter l'indication d'une biopsie sous IRM.

Références

1. Breast Imaging Reporting and Data system lexicon
2. Hegenscheid K, Schmidt CO, Seipel R *et al.* (2012) Contrast enhancement kinetics of normal breast parenchyme in dynamic MR mammography: effects of menopausal status, oral contraceptives and post menopausal hormone therapy. Eur Radiol [Epub ahead of print]
3. De Bazelaire C, Groheux D, Chapellier M *et al.* (2012) Breast inflammation : Indications for MRI and PET-CT. Diagn Interv Imaging 93: 104-15
4. Thomassin-Naggara I, Trop I, Chopier J *et al.* (2011) Nonmasslike enhancement at breast MR imaging: The added value of mammography and US for lesion categorization. Radiology 261: 69-79

Valeur prédictive négative de l'IRM : quand et comment l'utiliser ?

*MRI negative predictive negative:
when and how to use it?*

M. Asad-syed, S. Ferron, M. Boissierie-Lacroix et G. Hurtevent

Mots clés : cancer, sein, IRM, valeur prédictive négative, sensibilité

Keywords: breast, carcinoma, MRI, predictive negative value, sensibility

La valeur prédictive négative (VPN) de l'IRM est la capacité à affirmer l'absence de cancer si l'IRM est normale, elle dépend de la sensibilité de l'IRM et de la prévalence du cancer dans la population étudiée.

En pratique, la valeur et l'utilité de la VPN varient en fonction du type de cancer suspecté et du risque des patientes, ce risque variant en fonction des indications.

Faux négatifs de l'IRM

La sensibilité de l'IRM est haute à plus de 90 % dans de nombreuses études.

Caractéristiques histologiques des faux négatifs

Lors d'une étude multicentrique sur 854 patientes [1], les faux négatifs (FN) sont estimés à 16 % des carcinomes *in situ* (CCIS) et 3 % des carcinomes infiltrants (CI). Ces FN sont essentiellement des CCIS, des CI associés à des lésions de CCIS extensifs, des carcinomes de type lobulaire, tubuleux et inflammatoire, et

les carcinomes de petite taille [2]. Ces FN expliquent l'intérêt d'associer à l'IRM un bilan sénologique complet et notamment la mammographie.

Caractéristiques techniques expliquant les faux négatifs

Le caractère masquant du rehaussement glandulaire de fond [3], la mauvaise qualité de l'IRM (artéfacts de mouvement, protocole inadapté, injection incorrecte, mauvaise qualité des images) et les mauvaises conditions d'interprétation sont des facteurs à prendre en compte pour définir la normalité d'une IRM et donc utiliser sa VPN.

Dépistage IRM chez les patientes à très haut risque

D'après la méta-analyse de Warner en 2008, la sensibilité de l'IRM dans cette indication est de 80 % et la prévalence de cancer est de 2 % par an [4].

Dans une étude sur 2 157 femmes à très haut risque, 22 des 97 cancers n'ont pas été diagnostiqués en IRM. En dehors des erreurs d'interprétation, les FN correspondaient à des rehaussements glandulaires masquant ou à des CCIS [3].

En conséquence, chez ces femmes une IRM normale permet d'éliminer la présence d'un CI s'il n'y a pas de rehaussement glandulaire de fond gênant, mais n'exclut pas un CCIS, d'où l'intérêt de la mammographie associée.

Bilan d'un cancer du sein prouvé (multifocalité, multicentricité, néoadjuvant)

En cas de cancer du sein prouvé, la prévalence de carcinome additionnel détecté uniquement par l'IRM est de 5 % dans le même sein et 27 % dans le sein controlatéral [5]. Cependant, dans l'étude COMICE portant sur plus de 800 femmes ayant un cancer prouvé, la VPN de l'IRM a été estimée à 84 % et le taux de reprise chirurgicale malgré le bilan IRM de 19 % [6]. En fin de traitement néoadjuvant la VPN est mesurée à 65 % dans une étude sur 62 carcinomes [7].

Dans ces indications, l'IRM reste l'examen le plus efficace pour définir la taille tumorale et les lésions multifocales et bilatérales, mais l'importance des faux négatifs par rapport à l'analyse histologique doit inciter à la prudence.

Bilan d'une adénopathie métastatique prouvée ou d'une maladie de Paget associées à un bilan standard normal

Dans ces cas, l'IRM n'est réalisée qu'en cas de bilan sénologique normal. La normalité de l'IRM est un échec ne permettant pas la détection d'une lésion sous-jacente dont la prévalence est extrêmement élevée. La valeur prédictive négative de l'IRM n'a que peu d'intérêt chez ces patientes.

Suspicion de récurrence dans un sein traité, sans cible

La prévalence de récurrence est environ de 1 % par an. Dans une étude sur 93 patientes ayant eu un traitement conservateur et une suspicion échographique ou mammographique dans la cicatrice, la sensibilité de l'IRM a été calculée à 90 % et la VPN à 98,7 % [8], ce qui est retrouvé également dans d'autres études.

L'absence de prise de contraste IRM au niveau d'une modification cicatricielle mammographique ou échographique subtile permet d'éviter un geste invasif.

Bilan standard non concluant

Il s'agit de lésions subtiles, d'asymétries de densité, de désorganisations architecturales visibles sur une seule incidence, ou de modifications d'une cicatrice chirurgicale d'exérèse de lésion bénigne. Dans une étude, 115 IRM ont été réalisées, 100 IRM ont été décrites comme normales, la sensibilité a été calculée à 100 % et la VPN à 100 % [9]. On peut donc considérer qu'une l'IRM normale peut innocenter ces images. Cependant, une IRM normale ne peut en aucun cas permettre de négativer une lésion suspecte, clinique mammographique ou échographique (Bi-Rads 4 ou 5).

Sein inflammatoire

Le sein inflammatoire est une indication d'IRM en cas de doute après traitement médical bien conduit. Il est difficile de concevoir l'utilité de la VPN de l'IRM dans cette indication étant donné qu'il existe systématiquement une prise de contraste quelle que soit l'étiologie, et que la prévalence du cancer dans cette population est très élevée.

Dans une étude concernant 80 patientes, la sensibilité a été mesurée à 98 %. Ceci permet en l'absence de prise de contraste suspecte à l'IRM d'évoquer le diagnostic de bénignité mais pas de surseoir à un diagnostic histologique [10].

Conclusion

L'existence de faux négatifs rend impératif l'interprétation de l'IRM dans le contexte : indication, résultats et clichés du bilan sénologique complet, risque de cancer de la patiente et du type de cancer suspecté.

Dans les cas où le risque n'est pas très élevé, une IRM normale associée à une mammographie sans microcalcifications permet de surseoir à la poursuite des investigations (dépistage des femmes à très haut risque, bilan non concluant, doute sur un sein traité).

En revanche, si la prévalence de cancer est très élevée (adénopathie métastatique, maladie de Paget, sein inflammatoire) ou si on suspecte un CCIS, l'absence de lésion en IRM n'a que peu d'intérêt.

Dans tous les cas, pour utiliser la VPN de l'IRM et définir la normalité de l'IRM le radiologue doit tenir compte du rehaussement glandulaire de fond et rechercher d'éventuels problèmes techniques.

Il faut retenir que, quel que soit le contexte, une IRM normale ne permet jamais d'innocenter une lésion écho-mammographie qui doit et peut être biopsiée.

Références

1. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA *et al.* (2006) Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 238: 42-53
2. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T *et al.* (2002) Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 224: 881-8
3. Obdeijin IM, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MN *et al.* (2010) Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. *Breast Cancer Res Treat* 119: 399-407
4. Warner E (2008) The role of magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer. *Top Magn Reson Imaging* 19: 163-9
5. Liberman L, Morris EA, Kim CM *et al.* (2003) MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180: 333-41
6. Turnbull L, Brown S, Harvey I *et al.* (2010) Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 375: 563-71

7. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E *et al.* (2011) Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 18: 3160-3
8. Preda L, Villa G, Rizzo S, Bazzi L *et al.* (2006) Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy. *Breast Cancer Res* 8: R53
9. Moy L, Elias K, Patel V *et al.* (2009) Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? *AJR Am J Roentgenol* 193: 986-93
10. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S *et al.* (2011) MRI features of inflammatory breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 197: W769-76

Forum de dépistage



- Dépistage des cancers du sein : les cancers de l'intervalle du programme français.
Définitions – Particularités
B. Séradour 307
- Quelles sont les données disponibles en France concernant le cancers de l'intervalle ?
Les données de l'InVS et des registres de cancer
A. Rogel et F. Molinié 311
- Les sources de données des cancers de l'intervalle dans les structures de dépistage
Z. Brixi et ACORDE (Association des coordonnateurs du dépistage des cancers) 316
- Analyse des cancers de l'intervalle du sein dans les départements français disposant d'un registre des cancers
C. Exbrayat, M. Barraud Krabe, C. Guldensfels, H. Delattre-Massy, P. Soler Michel, C. Allieux, M.-C. Quartier et F. Mariani 319
- Facteurs histopronostiques des cancers de l'intervalle – Comparaison aux cancers du sein dépistés entre 2004 et 2009 dans 50 départements français
Ph. Soyer et les coordinateurs départementaux des dépistages avec ACORDE 322
- Cancers de l'intervalle dans le programme de dépistage du cancer du sein en France et facteurs de risque entre 2004 et 2009
M. Thirion et les coordonnateurs départementaux des dépistages 327

- Cancers d'intervalle dans le dépistage organisé
du cancer du sein en France : impact
de la technologie numérique
B. Séradour et C. Allieux 334
- Vitamine D et cancer du sein : une piste
non exploitée ?
S. Saez et P.-M. Martin 339

Dépistage des cancers du sein : les cancers de l'intervalle du programme français

Définitions – Particularités

Interval cancers in the French breast cancer screening programme

B. Séradour

Mots clés : cancers d'intervalle, dépistage cancers du sein

Key words: interval cancers, breast cancer screening

Définitions et classifications

Les cancers du sein diagnostiqués entre deux examens de dépistage chez les femmes qui participent à un programme de dépistage sont définis comme cancers de l'intervalle. Leur diagnostic ne suit pas directement l'examen de dépistage. Le délai entre deux invitations est variable selon les pays.

La mammographie de dépistage a été jugée normale ou a pu être associée à un bilan de diagnostic négatif.

Pour les femmes ayant atteint la limite d'âge des invitations, l'intervalle correspond à la durée normale entre deux invitations.

Ces cancers classiquement symptomatiques sont considérés comme un inconvénient inhérent au dépistage, et leur pronostic plus défavorable que celui des cancers dépistés [1] peut modifier la baisse de mortalité attendue s'ils sont trop nombreux. Leur fréquence dépend de la sensibilité du programme et de la durée de l'intervalle entre deux invitations.

Les recommandations européennes [2] conseillent de surveiller la fréquence de ces cancers d'intervalle pour piloter la qualité du programme et améliorer la formation des radiologues.

Il existe une classification radiologique des cancers de l'intervalle [3] pour tenter de séparer les cancers non détectés par un défaut de lecture ou un défaut technique (faux négatifs) des cancers à croissance rapide apparus entre deux dépistages ou vrais cancers d'intervalle. Enfin, il existe des cancers « occultes » qui sont radiologiquement indétectables lors du dépistage et même du diagnostic, en fonction de leur forme histologique particulière. Cette classification nécessite une comparaison des clichés obtenus lors du diagnostic avec les clichés du dépistage antérieur. La majorité des études réalisées retrouve un pourcentage de vrais cancers d'intervalle de l'ordre de 50 à 60 %. Les faux négatifs représentent 15 à 20 % pour les erreurs et 25 à 35 % des images non détectées sont classées à tort en signes bénins ou « aspécifiques ». Les erreurs techniques sont liées à un défaut de positionnement, à la mauvaise qualité des clichés, ou à une situation du cancer hors du film standard.

Les taux de cancers d'intervalle sont surtout présentés par année de survenue suivant le dépistage négatif (0-12 mois puis 13-24 mois) et traditionnellement ils augmentent avec le temps. En moyenne, en Europe, les taux varient de 0,4 à 0,5 ‰ environ la 1^{re} année à 1 ‰ – 1,3 ‰ la 2^e année [4].

Les spécificités françaises

L'absence de registres sur tout le territoire ne permet pas d'évaluation exhaustive des cancers d'intervalle.

Lors de l'existence d'un registre, les procédures de croisement des données avec le programme de dépistage ne sont pas systématiques et encore trop hétérogènes selon les départements.

Le protocole français associe une double lecture des clichés négatifs avec ou sans bilan diagnostique. Il permet de réaliser le bilan de diagnostic immédiatement après première lecture. En cas de seins difficiles à interpréter, comme les seins très denses, la pratique de l'échographie est admise.

En fonction de ce protocole, la définition des dépistages « non suspects » doit être mieux explicitée, ils comprennent, outre les mammographies normales en 1^{re} et 2^e lectures :

- les bilans de diagnostic immédiat normaux ou bénins après 1^{re} lecture positive ;
- les dépistages positifs en 2^e lecture, négatifs par un bilan de diagnostic différé (ces cas ont été généralement classés comme positifs) ;

- les dépistages avec échographies systématiques non suspectes.

Tous ces dépistages jugés négatifs pourront être suivis d'un cancer d'intervalle avant la prochaine mammographie. Si l'invitation survient avant 24 mois et si un cancer est diagnostiqué, ce cancer ne sera pas considéré comme un cancer d'intervalle mais comme un cancer détecté.

La possibilité de réaliser un dépistage individuel en France, entre deux dépistages programmés, rend difficile l'interprétation des chiffres concernant le nombre de cancers d'intervalle, surtout à partir de la 2^e année. Un cancer d'intervalle est généralement symptomatique contrairement au cancer détecté par le dépistage (organisé ou individuel). La présence de cancers *in situ* est plutôt en faveur de cancers détectés plutôt que de cancers d'intervalle, car leur diagnostic est radiologique.

Enfin, les clichés de dépistage depuis 2004 sont rendus aux femmes et cela ne permet plus d'études exhaustives de relecture pour classer ces cancers d'intervalle, ce qui était très utile auparavant pour la formation des radiologues.

Conclusions

Cette première réflexion sur les cancers d'intervalle du programme national a pour but d'harmoniser au mieux l'évaluation des données les concernant qui sont aujourd'hui trop hétérogènes même en présence de registres. Par la suite, il faudra poursuivre la réflexion sur les facteurs de risque (âge, densité mammaire, traitements hormonaux...) et sur les caractéristiques histologiques des cancers d'intervalle. Pour cela, les deux enquêtes réalisées par les médecins coordinateurs présentées au Forum 2012 seront une source intéressante de données, car elles concernent plus de 5 000 cancers d'intervalle et plus de 55 000 cancers dépistés.

L'efficacité du programme dépend vraiment de la qualité de la lecture et de la réalisation des mammographies de dépistage pour limiter au maximum les faux négatifs évitables. Les nouvelles technologies de dépistage devaient permettre d'améliorer la sensibilité du test et nous tenterons de faire un premier point après l'introduction du numérique. Enfin, les femmes « victimes » des cancers d'intervalle acceptent très difficilement cette situation qui représente la première cause de recours médico-légal, bien avant les faux positifs pourtant très médiatisés. Ceci pose le problème délicat de la communication sur ce sujet.

Références

1. Cowan WK, Angus B, Gray JC *et al.* (2000) A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. *J Clin Pathol* 53: 140-63
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C (2006) European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. (Eds): 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the EC
3. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Zappa M (1995) The detectability of breast cancer by screening mammography. *BJC* 71: 337-9
4. Tornberg S, Kemetli L, Ascunce N *et al.* (2010) A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev* 19: 87-93

Quelles sont les données disponibles en France concernant les cancers de l'intervalle ? Les données de l'InVS et des registres de cancer

Available data in France for interval cancers: InVS and cancer registries data

A. Rogel¹ et F. Molinié^{2, 3}

Mots clés : dépistage du cancer du sein, cancers de l'intervalle, registres de cancer, base de données nationale

Key words: breast cancer screening, interval cancers, cancer registry, national database

Les données de l'InVS⁴

Les structures de gestion départementales des dépistages mettent en œuvre le programme national de dépistage organisé du cancer du sein au niveau local. Elles recueillent les informations sur la participation et le suivi des femmes dépistées. Afin d'assurer la qualité et l'homogénéité des données entre les départements, un guide méthodologique est proposé afin que l'InVS valide et agrège ensuite ces données dans une base nationale annuelle. Il calcule les indicateurs d'évaluation de ce programme, ce qui permet de vérifier la conformité de sa mise en œuvre par rapport aux spécifications du cahier des charges national et de disposer d'indicateurs de qualité et d'efficacité précoce. Cette évaluation est nécessaire aux instances de pilotage du programme pour la prise des décisions relatives à leur poursuite ou à leur modification.

Chaque année, chaque structure de gestion envoie trois fichiers de données individuelles et anonymes à l'InVS :

1 Institut de Veille Sanitaire, 12, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France

2 Registre des cancers de Loire-Atlantique-Vendée, 50, route de Saint-Sébastien, 44093 Nantes Cedex 1, France

3 Francim, réseau français des registres du cancer, 37, allée Jules-Guèdes, 31073 Toulouse, France

4 Partie écrite par Agnès Rogel

- un fichier de données individuelles « Évaluation de l'année n », relatif à l'ensemble des femmes dépistées l'année n (soit fin 2011, les données de l'évaluation des dépistages de l'année 2010) ;
- un fichier de données individuelles « Suivi des indicateurs », relatif aux femmes ayant un test de dépistage suspect dans le cadre du dépistage au cours des quatre années précédant l'année d'évaluation (soit fin 2011, 4 années avant l'année 2010, c'est-à-dire les années 2006 à 2009) ;
- un fichier de données individuelles « cancers de l'intervalle », relatif aux femmes ayant eu un cancer de l'intervalle diagnostiqué au cours de l'année d'évaluation et des trois années précédant l'année d'évaluation (soit fin 2011 les années 2007 à 2010).

En l'absence d'un registre national de cancer, le fichier des cancers de l'intervalle de l'InVS n'est pas exhaustif, ce qui ne permet pas de calculer la sensibilité de l'ensemble du programme de dépistage du cancer du sein en France. En fonction de leurs moyens et de leur accès aux informations, les structures de gestion ont mis en place des stratégies différentes afin de recueillir au mieux les informations nécessaires :

- soit par des initiatives locales de rapprochement auprès des registres de cancer lorsqu'il en existe un dans le département ;
- soit en mettant en place un recueil actif et exhaustif des cancers du sein de type registre pour la tranche d'âge cible du dépistage (comme par exemple dans le Rhône) ;
- soit par la collecte passive des données lorsqu'elles parviennent à la structure, sans mise en place de recherche active.

Les données disponibles à l'InVS sur les cancers de l'intervalle seront décrites dans cette présentation. La période présentée portera sur les cancers de l'intervalle apparus entre 2004 et 2010 à la suite de dépistages réalisés entre le 1^{er} janvier 2004 et le 21 décembre 2007, c'est-à-dire au maximum 3 ans après. La description sera détaillée en fonction du délai depuis le dépistage et en fonction du mode de recueil de chaque structure de gestion.

Les données des registres⁵

Un registre est défini, selon l'arrêté ministériel relatif au Comité National des Registres (CNR), comme « un recueil continu et exhaustif de données nomi-

⁵ Partie écrite par Florence Molinié

natives intéressant un ou plusieurs évènements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées ». Ils sont autorisés par la CNIL à recevoir des informations nominatives (Délibération de la CNIL n° 03-053 du 27 novembre 2003).

Les registres du cancer ont pour double mission de :

- participer à la surveillance sanitaire par la production de données d'incidence ;
- contribuer à la recherche sur le cancer par la réalisation d'études épidémiologiques descriptives, étiologiques et évaluatives.

Les cancers du sein incidents sont recueillis sur 15 zones géographiques couvertes par un registre du cancer qualifié par le Comité National des Registres en 2012 (fig. 1). Ils recueillent en routine l'information sur les nouveaux diagnostics de cancer invasif et de carcinome canalaire *in situ* du sein. Les critères d'inclusion (seul le premier cancer invasif du sein est considéré dans les calculs d'incidence) sont définis selon des normes internationales spécifiques aux registres de cancer pour assurer la comparabilité temporelle et géographique de l'incidence. Tous les cancers de personnes résidant dans la zone géographique couverte par le registre doivent être identifiés, quels que soient les lieux de diagnostic ou de prise en charge. En dehors des informations sur l'identité du patient, la date de diagnostic, la topographie, la morphologie, le comportement invasif, la base de diagnostic (histologique, cytologique, paraclinique...) sont les items obligatoires codés selon des normes internationales et enregistrés en routine dans l'ensemble des registres. Certains registres collectent des informations plus détaillées, notamment sur le stade au diagnostic et le mode de découverte. Le fonctionnement d'un registre nécessite l'utilisation de plusieurs sources d'information (laboratoires d'anatomie pathologique, établissements de santé, régimes d'Assurance Maladie...) pour obtenir l'exhaustivité du signalement des nouveaux diagnostics. La consultation des dossiers médicaux permet de compléter et valider les informations sur chaque cancer. Un délai de 24 mois est ainsi nécessaire à la validation finale d'une année d'incidence.

Tous les départements sont couverts par une structure de gestion du dépistage organisé depuis 2004. Parmi les missions de ces structures figure le recueil des données nécessaires à l'évaluation du programme de dépistage. Constatant la complémentarité des missions des structures de gestion du dépistage et des registres des cancers, des collaborations scientifiques et techniques se sont développées dans certains départements (Isère, Hérault, Bas-Rhin, Somme, Loire-Atlantique...). Les objectifs étaient les suivants :

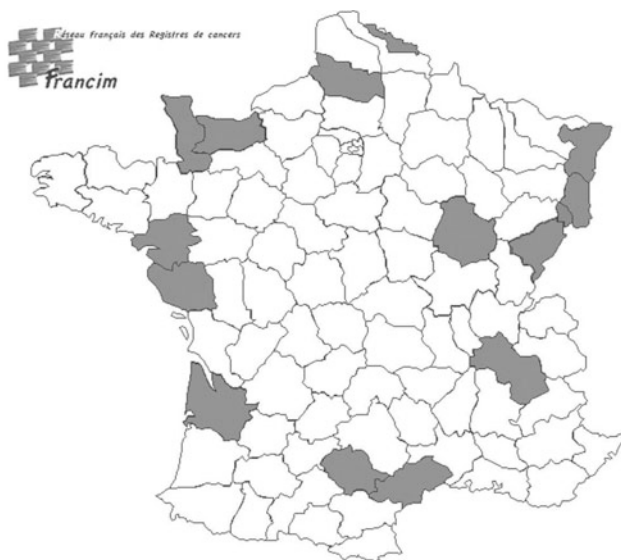


Figure 1 – Zones géographiques de recueil des cancers du sein par un registre du cancer qualifié par le Comité National des Registres en 2012, en France métropolitaine.

- d'une part d'améliorer la qualité des indicateurs d'évaluation transmis aux tutelles au niveau national, en permettant aux structures de gestion du dépistage organisé d'atteindre l'exhaustivité et de compléter les informations sur les cancers diagnostiqués après un dépistage positif et d'identifier les cancers de l'intervalle ;
- d'autre part de compléter l'évaluation de l'efficacité du DO par d'autres études spécifiques de recherche.

Des conditions et/ou freins existent cependant pour la mise en place de ces échanges. Une autorisation spécifique de la CNIL et la mise en place d'une information pour les femmes sont nécessaires avant d'entreprendre les échanges. Les différences de temporalité du recueil entre registres et structures de dépistage ne permettent pas aux structures de dépistage d'envoyer les données consolidées à l'InVS à 12 mois. L'identification des patients dans les deux bases de données nécessite en partie un traitement manuel des données. La vérification et la validation des cancers découverts dans le cadre du dépistage organisé et des cancers de l'intervalle nécessitent également un temps d'enquête complémentaire réalisé conjointement par le registre et la structure de gestion.

La collaboration active entre registres et structures de dépistage est essentielle pour améliorer la qualité des indicateurs d'évaluation définis par les tutelles au niveau national et il serait intéressant de généraliser les échanges entre registres de cancer et structures de gestion du dépistage organisé. Un projet est en cours de développement pour faciliter et harmoniser ces échanges.

Projet de croisement entre registres des cancers et structures de gestion du dépistage organisé⁶

L'objectif de ce projet est de recueillir les informations sur les cancers de l'intervalle des programmes de DO des cancers du sein et colorectal dans l'ensemble des départements couverts par un registre en développant une méthodologie commune. Il s'agira de procéder selon trois phases.

- Étudier à partir des données de la littérature, les différentes définitions d'un cancer de l'intervalle, pour le cancer du sein d'une part, et pour le cancer colorectal d'autre part [7, 8] et choisir une définition pour ce projet. *Phase de « définition ».*
- Développer une méthodologie commune pour structurer les échanges d'information entre les registres de cancer et les structures de gestion du dépistage organisé et harmoniser le recueil des données. *Phase « d'harmonisation ».*
- Appliquer dans chaque département concerné et volontaire la méthode retenue pour le croisement des informations entre les SG et les RC selon les recommandations des phases 1 et 2 afin d'identifier les cancers de l'intervalle (sein et colorectal) survenus dans la zone registre sur la période 2004-2009. *Phase « d'identification ».*

Chaque SG sera en mesure d'adresser les informations sur les cancers de l'intervalle à l'InVS. L'InVS disposera des données nécessaires à l'analyse statistique de l'incidence des cancers de l'intervalle dans la zone des départements couverts par un registre. Ce projet devrait permettre à terme d'estimer la sensibilité des programmes de dépistage sur une population couvrant environ 20 % de la population française.

⁶ Partie écrite par Agnès Rogel et Florence Molinié

Les sources de données des cancers de l'intervalle dans les structures de dépistage

Interval cancer: data source in French screening program

Z. Brixi et ACORDE (Association des coordonnateurs du dépistage des cancers)

Mots clés : dépistage, cancer du sein, cancer de l'intervalle, sources de données

Key words: screening, breast cancer, interval cancer, data source

Le programme national de dépistage du cancer du sein en France, initié en 1989, puis généralisé en 2004, est précisément organisé car soumis à des règles strictes de mise en œuvre.

Celles-ci sont définies dans un cahier des charges, dont l'assurance qualité et le recueil systématique et centralisé de données à des fins d'évaluation sont les « maîtres mots ».

L'objectif de ce programme est de contribuer à la réduction de la mortalité, en détectant le plus de cancers présents lors de l'examen de dépistage (sensibilité) avec le moins d'effets délétères vis-à-vis des femmes. Le taux de cancer de l'intervalle est une mesure indirecte de la sensibilité.

Le cahier des charges prévoit de nombreux indicateurs afin d'évaluer la qualité et l'efficacité du programme, mais appréhende le taux de cancer de l'intervalle avec certaines réserves : ce taux ne peut être validé en absence de registre ou de recueil systématique des données relatives aux cancers en question.

C'est justement ce que nous avons souhaité évaluer auprès des médecins coordinateurs d'ACORDE, en leur proposant de renseigner un questionnaire conçu dans ce sens.

Près de la moitié des confrères nous ont répondu.

Résultats

Vingt pour cent des départements ayant répondu pratiquent un recueil **systématique** des cancers de l'intervalle :

- 3 départements par le biais du registre du cancer ;
- 3 par l'intermédiaire des CRISAP ;
- 2 départements arrivent à un recueil systématique en croisant plusieurs sources, en particulier les données des anatomocytopathologistes et les informations recueillies par le biais des RCP ;
- 1 département recueille toute la pathologie mammaire auprès des différents ACP du département depuis 1990, avec cependant une baisse de l'exhaustivité ces dernières années.

Les autres départements ont un recueil **occasionnel** se basant en grande majorité sur les remontées des médecins traitants, des radiologues et sur les réponses des femmes aux invitations du dépistage suivant.

L'ensemble des médecins coordinateurs (hormis ceux de trois départements) tentent, lorsqu'ils sont informés d'un cancer de l'intervalle, de récupérer l'information afin de déterminer les caractéristiques cliniques ou pathologiques, par les sources disponibles (radiologues, médecin, ACP), rarement en s'adressant directement aux femmes.

Cependant, très peu de départements (5) récupèrent les clichés pour caractériser les CI en « vrai cancer de l'intervalle » ou en « faux négatif ». Dans ce cas, c'est en général les comités de seconde lecture qui arbitrent à partir des clichés.

Nous noterons le cas particulier de l'Île-de-France, où le CRISAP a mis en place de 2003 à 2010 un recueil prospectif, exhaustif et continu des diagnostics histologiques des lésions mammaires.

Cela a été permis - grâce à la mise en place d'un système sophistiqué, notamment un logiciel spécifique d'extraction automatique à partir du système de gestion des laboratoires - la transmission (également automatisée) de plus de 19 000 diagnostics, aux structures de gestion du dépistage organisé.

Un bilan réalisé en avril 2010 a permis d'évaluer le pourcentage de fiches traitées en « cancer de l'intervalle » par les SG qui représentait 1 à 4 % des diagnostics transmis selon les départements.

Faute de financements, ce dispositif a été interrompu.

Conclusion

Les données apportées par les structures de gestion sont des sources importantes de pilotage du programme de dépistage. Leur enregistrement est de qualité dans les limites de collaboration des différents partenaires. Il reste que les données de cancers de l'intervalle, qui devraient faire partie des éléments de pilotage, ne peuvent dans les conditions actuelles, en France, faire l'objet d'une étude exhaustive dans la mesure où les registres du cancer ne couvrent pas l'ensemble du territoire.

Analyse des cancers de l'intervalle du sein dans les départements français disposant d'un registre des cancers

Survey of interval breast cancers in French departments with cancer registry

C. Exbrayat¹, M. Barraud Krabe², C. Guldenfels³, H. Delattre-Massy⁴, P. Soler Michel⁵, C. Allieux⁶, M.-C. Quertier⁷ et F. Mariani⁸

Mots clés : cancers de l'intervalle du sein, registre des cancers

Key words: breast interval cancers, cancer registry

Objectif

Depuis 2008, des travaux sur les cancers de l'intervalle sont réalisés régulièrement pour suivre les évolutions de la performance du programme de dépistage des cancers en France. La sensibilité de ce programme, qui nécessite un recueil des cancers dans la population dépistée, n'est actuellement pas calculée en routine dans l'évaluation nationale de l'InVS, en l'absence d'un recueil systématique des informations sur les cancers d'intervalle. Des analyses spécifiques sont donc effectuées dans les départements où existe un enregistrement exhaustif des cancers type registre et permettent de fournir une estimation des résultats nationaux.

1 ODLIC, 38 BP 139, 38244 Meylan

2 ADECA 81

3 ADEMAS Alsace

4 ADEMA 80

5 ADEMAS-69

6 Cap Santé Plus 44

7 Mathilde

8 AUDACE

Matériel et méthode

L'analyse portera sur les résultats du programme de dépistage (cahier des charges 2001 [1]) observés dans huit départements (14, 38, 44, 67, 68, 69, 80, 81), selon les tranches d'âge au dépistage (50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70 ans et plus). La sensibilité (se) du dépistage organisé est calculée à partir des cancers dépistés et des cancers d'intervalle (lobulaires *in situ* exclus) diagnostiqués dans les deux ans suivant la mammographie de dépistage (se = cancers dépistés/cancers dépistés + cancers d'intervalle). La période d'étude varie selon les départements en fonction des dates de début du programme et de validation des données dans les registres. Les stades de diagnostic des cancers sont analysés lorsque les informations sont disponibles.

Résultats

Les résultats préliminaires, dans quatre départements, ont porté sur 2 224 cancers dépistés et 450 cancers d'intervalle, diagnostiqués suite à des mammographies réalisées entre 2002 et 2007. La sensibilité du programme est de 83,2 % et varie de manière significative avec l'âge : 50-54 ans : 79,3 %, 55-59 ans : 78,6 %, 60-64 ans : 83,8 %, 65-69 ans : 84,8 %, 70 ans et plus : 89,6 %.

Les cancers *in situ* sont plus fréquents parmi les dépistés (17,4 % *vs* 7,6 % $p < 10^{-2}$).

Les stades pT et pN sont mieux renseignés pour les cancers dépistés que pour les cancers d'intervalle (respectivement pT : 94,1 % et 83,5 %, pN : 91,7 % et 81,6 %). Les cancers dépistés sont de stade tumoral plus précoce que les cancers d'intervalle : 83 % *vs* 69 % de stade pT1 (fig. 1) et 74 % *vs* 62 % de pN0 parmi les stades connus.

Discussion – conclusion

La sensibilité calculée avec les données observées de cancers d'intervalle et de cancers dépistés est plus élevée que pour les programmes plus anciens [2-4] 83 % *vs* 74 %. La distribution des stades de diagnostic, plus avancés pour les cancers d'intervalle que pour les cancers dépistés, est conforme aux données de la littérature : 8 % de cancers *in situ*, 69 % de cancers invasifs de stade pT1 et 62 %

sans envahissement ganglionnaire axillaire [2] et compatible avec un diagnostic clinique plus fréquent de ces cancers.

Le calcul des taux de cancers d'intervalle n'est pas présenté dans cette étude mais un travail récent sur des données françaises entre 2002 et 2005 avait montré, taux de cancers d'intervalle de 1,5 ‰ pour un taux de cancers dépistés de 7,4 ‰ [5]. Les données ne permettent pas encore d'étudier l'impact de l'introduction de la technologie numérique dans le programme de dépistage et ces études devront être renouvelées lorsque les informations seront disponibles pour les années plus récentes.

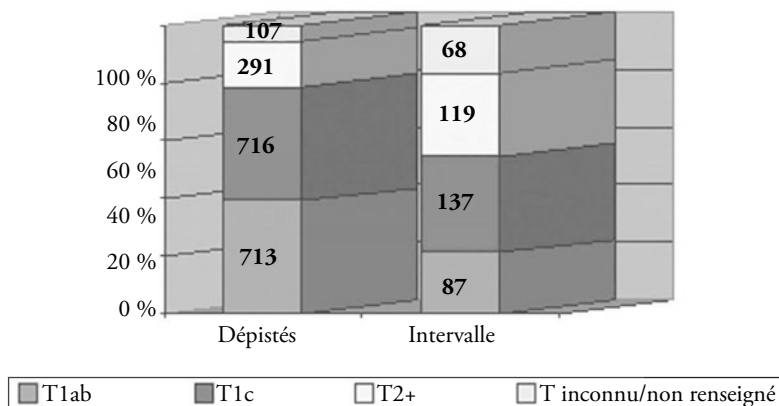


Figure 1 – Stade pT de diagnostic des cancers.

Références

1. Cahier des charges relatif à l'organisation du dépistage des cancers, aux structures de gestion, aux radiologues, annexés à la convention-type entre les organismes d'assurance maladie et les professionnels de santé (2001) BO 43
2. Hofvind S, Yankaskas BC, Bulliard JL, Klabunde CN (2009) Comparing interval breast cancer rates in Norway and North Carolina: results and challenges. *J Med Screen* 16: 131-9
3. Exbrayat C, Garnier A, Colonna M, Assouline D *et al.* (1999) Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (department of Isere). *Eur J Cancer Prev* 8: 255-60
4. Kavannagh AM, Mitchell H, Farrugia H, Giles GG (1999) Monitoring interval cancers in an Australian mammographic screening programme. *J Med Screen* 6: 139-43
5. Exbrayat C, Poncet F, Guldenfels C, Soler-Michel P, Allioux C, Barraud-Krabe M (sous presse) Sensibilité et spécificité du programme de dépistage organisé du cancer du sein à partir des données de cinq départements français. BEH

Facteurs histopronostiques des cancers de l'intervalle – Comparaison aux cancers du sein dépistés entre 2004 et 2009 dans 50 départements français

Tumors characteristics of interval cancers

Ph. Soyer et les coordinateurs départementaux des dépistages avec ACORDE

Mots clés : dépistage, cancer du sein, cancers de l'intervalle

Key words: screening, breast cancer, interval cancer

Contexte

Les cancers de l'intervalle sont des cancers diagnostiqués dans l'intervalle entre un dépistage négatif et le dépistage suivant. Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé à l'ensemble du territoire en 2004 selon les modalités du nouveau cahier des charges proposant aux femmes âgées de 50 à 74 ans une mammographie de dépistage avec double lecture tous les 2 ans. Le recueil des caractéristiques histologiques des cancers dépistés après un dépistage positif et celles des cancers déclarés dans les 2 ans après un dépistage négatif, y compris après bilan diagnostique, fait partie de l'évaluation de l'efficacité du programme.

Objectif

Les facteurs histopronostiques – taille, statut ganglionnaire, nature et grade histopronostique des cancers de l'intervalle (CI) survenus précocement (0-12 mois) et tardivement (13-24 mois) après un dépistage négatif – ont été analysés en comparaison aux cancers dépistés (CD).

Matériels et méthode

Un questionnaire sous forme de tableau Excel a été soumis en mai 2012 à l'ensemble des médecins coordinateurs des structures de gestion départementales afin de recueillir les données des cancers dépistés et de l'intervalle à la suite d'un dépistage effectué entre le 01/01/2004 (date de généralisation du programme) et le 31/12/2009. Les caractéristiques étudiées étaient le caractère *in situ* (intra-canalaire) ou invasif, le type histologique (canalaire, lobulaire ou autre), la taille histologique pT (≤ 10 mm, entre 10 et 20 mm et > 20 mm), le statut ganglionnaire pN (pN0 et pN+) et le grade histopronostique (grade SBR mEE) pour les femmes âgées de 50 à 59 ans, et de 60 ans et plus.

Les CI ont été classés en précoces et tardifs selon leur délai de survenue (en mois) entre la date du diagnostic (habituellement la biopsie ou à défaut la chirurgie) et la date de la mammographie de dépistage précédente (0-12, 13-24).

L'analyse statistique a été effectuée à partir du logiciel Stata 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas) après extraction par le logiciel Stat/Transfer Circle Systems, Inc. 2011) par l'utilisation du test du χ^2 (variables qualitatives, effectifs attendus suffisants). Les résultats seront décrits comme significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

Résultats

Le taux de CI ne peut être mesuré que s'il existe un registre ou un recueil exhaustif des données sur le cancer dans le département, et le type de CI ne peut être déterminé, que si une comparaison des clichés de dépistage et de diagnostic est effectuée. C'est pourquoi ne seront présentés dans cette étude ni le taux, ni le type (vrai intervalle, cancer occulte, faux négatif) des cancers de l'intervalle. Cinquante départements ont répondu, et 46 ont pu fournir l'ensemble des informations demandées. Ainsi, les caractéristiques de 5 791 cancers de l'intervalle et de 66 378 cancers dépistés ont été analysées (tableau I).

Un dépistage est considéré comme négatif si le résultat de la relecture de la mammographie est concordant avec celui de la 1^{re} lecture, classée (ACR1 ou 2), cas le fréquent. Plus rarement, un bilan diagnostique immédiat (négatif) aura permis de reclasser ACR1 ou 2 une mammographie suspecte en 1^{re} lecture (en règle ACR0).

Ainsi, 11,9 % (415/3492) des CI sont apparus après un bilan diagnostique immédiat « innocentant » une 1^{re} lecture suspecte (données fournies par 29 départements).

Les cancers *in situ* (Cis) intracanalaires sont deux fois moins représentés dans les CI (7,2 %) que dans les CD (15,9 %). L'histologie lobulaire est significativement plus fréquente dans les CI (16,6 %) que dans les CD (13,0 %).

Concernant la taille histologique (mesure de la composante infiltrante) le pourcentage des tumeurs > 20 mm (pT2, 3,4) est plus élevé pour les CI : 37,5 %, que pour les CD : 21,3 %, à l'inverse des petites tumeurs ≤ 10 mm (pT1ab) : CI : 19,9 % *versus* CD : 36,1 %. Les tumeurs invasives sans envahissement ganglionnaire (pN0) sont plus représentées dans les CD (76,9 %) que dans les CI (61,2 %). Enfin, les grades III sont significativement plus élevés dans les CI (31,0 %) que dans les CD (18,5 %) de façon inversement proportionnelle aux grades I (CI : 19,0 % *vs* CD : 31,1 %) (tableau I).

L'analyse des CI par classe d'âges révèle des différences significatives pour le type histologique et le grade histopronostique : les cancers lobulaires sont plus fréquents chez les femmes de plus de 60 ans : 18,5 % (> 60 ans) *vs* 14,8 % (≤ 60 ans) ($p < 0,001$), alors que les grades III le sont chez les femmes plus jeunes : 29,6 % (> 60 ans) *vs* 32,5 % (≤ 60 ans) ($p < 0,05$).

Dans les cancers détectés, le grade III et l'envahissement ganglionnaire sont significativement plus représentés chez les patientes de moins de 60 ans : respectivement 17,9 % et 21,0 % (> 60 ans) *vs* 21,5 % et 26,3 % (≤ 60 ans) ($p < 0,001$), et les tumeurs de petite taille (≤ 10 mm), chez les femmes plus âgées : 42,1 % (> 60 ans) *vs* 39,0 % (≤ 60 ans) ($p < 0,001$).

L'étude des facteurs histopronostiques en fonction du délai de diagnostic ne semble pas dégager de différence significative sauf pour le type histologique lobulaire, davantage présent en cas de CI « précoce » 18,4 % (0-12) mois *vs* « tardif » 15,8 % (13-24) mois.

Discussion

Les indicateurs d'efficacité sont les marqueurs de substitution de la mortalité. Ils permettent de juger de l'efficacité de l'action du programme de dépistage. L'étude des facteurs histopronostiques des cancers de l'intervalle, sans connaître leur histoire radiologique, montre très clairement qu'ils sont plus défavorables en

Tableau I. Recueil des données selon le mode de découverte des cancers dans les départements.

	Cancers de l'intervalle		Cancers détectés		
Cancers	5 791		66 378		
Cancers <i>in situ</i> (CIC)	377	7,2 %	8 357	15,9 %	$p < 0,001$
Cancers invasifs	4 828	92,8 %	44 071	84,1 %	$p < 0,001$
Type histologique					
Canalaire	3 475	77,9 %	33 979	81,9 %	$p < 0,001$
Lobulaire	743	16,6 %	5 378	13,0 %	$p < 0,001$
Autre	244	5,5 %	2 112	5,1 %	NS
Type histologique connu	4 462	100,0 %	41 469	100,0 %	
Taille histologique (invasifs)					
≤ 10 mm + micro-invasifs	757	19,9 %	14 836	36,1 %	$p < 0,001$
]10 mm, 20 mm]	1 623	42,6 %	17 507	42,6 %	NS
> 20 mm	1 425	37,5 %	8 731	21,3 %	$p < 0,001$
Taille connue	3 805	100,0 %	41 074	100,0 %	
Statut ganglionnaire (invasifs)					
pN0 (absence d'env ganglionnaire)	2 207	61,2 %	26 836	76,9 %	$p < 0,001$
pN+	1 402	38,8 %	8 046	23,1 %	$p < 0,001$
Statut ganglionnaire connu	3 609	100,0 %	34 882	100,0 %	
Grade histopronostique					
Grade I	787	19,0 %	12 895	31,1 %	$p < 0,001$
Grade II	2 068	50,0 %	20 892	50,4 %	NS
Grade III	1 280	31,0 %	7 689	18,5 %	$p < 0,001$
Grade connu	4 135	100,0 %	41 476	100,0 %	

termes de taille, de statut ganglionnaire et de grade histologique, pouvant faire discuter l'hypothèse de formes plus agressives moins accessibles au dépistage plutôt que de faux négatifs. Le type lobulaire est plus représenté, responsable d'une plus faible sensibilité de la mammographie, expliquant peut-être que les

cancers lobulaires soient découverts plus précocement après une mammographie de dépistage négative. Pour les cancers de l'intervalle, la taille et l'envahissement ganglionnaire ne varient pas significativement en fonction de l'âge contrairement aux cancers détectés qui présentent un pourcentage plus faible de N+ après 60 ans. L'âge plus jeune, avant 60 ans, s'accompagne pour les cancers détectés et les cancers d'intervalle d'une plus grande fréquence du type canalaire infiltrant et des grades III. Nous proposons de poursuivre ce travail en analysant les facteurs immuno-histochimiques, (récepteurs hormonaux et HER2), afin de mieux préciser les facteurs pronostiques discriminant les CI des CD et ce notamment pour les petites tumeurs.

Conclusion

L'analyse des facteurs histopronostiques des cancers de l'intervalle conforte l'idée d'une plus grande agressivité des tumeurs non détectées à un stade infraclinique en termes de taille, statut ganglionnaire et grade histologique. Le type lobulaire est plus fréquemment observé dans les cancers de l'intervalle, probablement en raison de sa présentation radiologique.

Remerciements : médecins coordinateurs, Corine Allieux (ACORDE), Brigitte Séradour.

Références bibliographiques

- Exbrayat C, Soler-Michel P, Guldenfels C, Allieux C, Barraud-Krabe M, Poncet F (2010) Analyse des cancers du sein de l'intervalle et évolution selon les modalités de dépistage dans cinq départements français. Présentation Congrès ADELFI, Marseille, septembre 2010
- Hébert-Croteau N (2005) Cancer d'intervalle chez les femmes avec première mammographie de dépistage normale dans le cadre du programme québécois de dépistage du cancer du sein PQDCS (1998-2000). Institut National de Santé publique, septembre 2005
- Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, O'Malley FP *et al.* (2011) Tumors characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario Breast Screening Program. *J Natl Cancer Inst* 103: 1-9
- Paziault M, Terrade FX, Fermeaux V, Pascal B *et al.* (2006) Caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein dépistés versus diagnostiqués hors dépistage. *Bull Cancer* 93: 731-6

Cancers de l'intervalle dans le programme de dépistage du cancer du sein en France et facteurs de risque entre 2004 et 2009

Risk factors for Interval cancers in the French national breast cancer screening programme 2004-2009

M. Thirion et les coordonnateurs départementaux des dépistages

Mots clés : dépistage organisé, cancer du sein, cancer d'intervalle, historique, facteur de risque

Keywords: screening programme, breast cancer, interval cancer, risk factors

Contexte

Les cancers d'intervalle (CI) du dépistage organisé (DO) du programme français sont mal connus. Une étude européenne a été publiée, comprenant deux programmes français en 2010 [1]. Exbrayat [2] avait rapporté en 2009 aux 31^{es} journées de la SPSPM à Lyon, une étude sur cinq départements avec registre. Nous avons souhaité compléter cette étude.

Bien que la grande majorité des départements français n'ait pas de registre des cancers du sein, et donc que les données recueillies ne soient pas exhaustives, le recueil des cancers d'intervalle fait partie des indicateurs du Cahier des Charges National (CCN). Le volume des données potentielles nous est apparu digne d'une étude.

Dans le dépistage organisé en France, la définition du CI figurant dans le CCN est « Tout cancer découvert dans les 24 mois suivant un dépistage organisé avec ou sans bilan diagnostique, classé normal ou bénin, hors inclusion anticipée dans le DO lors de la découverte de ce cancer d'intervalle ».

Objectif

Recueillir auprès d'un maximum de structures de gestion du DO français les données concernant les cancers d'intervalle et analyser de façon descriptive :

- l'âge ;
- les caractéristiques du DO précédant le cancer d'intervalle (1^{re} lecture et comparaison) ;
- les facteurs de risque associés (ATCD familiaux de cancer du sein au 1^{er} degré), traitement hormonal substitutif (THS) en cours et densité mammaire (DM).

Matériel et méthodes

Un tableau Excel a été envoyé à l'ensemble des Structures de Gestion pour le recueil des données concernant les dépistages des années 2004 à 2009 incluses.

Les statistiques permettant de le remplir ont été fournies aux SG utilisant le logiciel NéoScope®.

Du fait de la non-exhaustivité des données des cancers d'intervalle au sein des départements, les notions de sensibilité et de spécificité n'ont pas été recherchées.

Nous avons étudié :

- la caractérisation de la 1^{re} lecture :
 - rang incident ou prévalent du DO ;
 - mammographie de DO classée normale en 1^{re} lecture ;
 - bilan de diagnostic immédiat négatif, écho systématique négative ;
 - caractère plus suspect ou apparu de l'image lors de la comparaison avec les clichés précédents ;
- les facteurs de risque :
 - ATCD familiaux au 1^{er} degré ;
 - l'existence d'un THS en cours ;
 - la densité mammaire selon la classification BI-RADS en 4 catégories.

Ces éléments ont été sériés en : dépistage, cancer d'intervalle et cancer dépisté, afin de comparer les pourcentages de chacune des séries.

Pour les facteurs de risques, deux sous-groupes d'âge ont été analysés : 50-59 ans et ≥ 60 ans.

Cinquante-quatre départements ont répondu, permettant d'analyser 7 573 403 DO, 5 406 cancers d'intervalle et 55 236 cancers dépistés.

Les données sont résumées dans le tableau I.

Le taux de cancer d'intervalle obtenu est de 0,71 ‰ (bornes 1,64 et 0,08) au lieu des 1,6 ‰ attendus d'après les études les plus récentes : 1,3 ‰ pour Exbrayat [2], 1,4 ‰ pour Delattre-Massy [3], 1,6 ‰ pour Ancelle-Park [4], pour la France et 1,8 ‰ pour l'INSPQ [5] et 1,8 ‰ pour Wang *et al.* [6] pour le Canada et la Norvège.

Deux départements atteignent les 1,6 ‰, 9 sont entre 1 et 1,5 ‰, les autres de 0 à 1 ‰.

Le taux de cancers d'intervalle pour 1 000 dépistages est de 0,22 ‰ pour les CI survenant la première année et 0,49 ‰ pour ceux de 2^e année, soit 31 % et 69 % des CI.

La répartition entre rang 1 et rangs ≥ 2 est identique pour l'ensemble des dépistages (DO) et les CI de 1^{re} ou 2^e année alors que dans les cancers dépistés (CD), l'écart entre rang 1 et rangs supérieurs est moindre au profit du rang 1 (+ 6 %).

Les CI, quel que soit le délai de survenue, sont plus fréquents lorsqu'une échographie systématique a été réalisée et interprétée comme non suspecte : 21,0 % pour les CI de 1^{re} année et 18,1 % pour ceux de 2^e année contre 11,2 % pour l'ensemble des DO.

Les CI sont aussi plus fréquents quand un bilan diagnostique a été pratiqué. 10,6 % pour les CI de 1^{re} année et 9,1 % pour ceux de 2^e année contre 5,0 % pour l'ensemble des DO.

5 % des CI et 2,7 % des DO ont une comparaison « image plus suspecte ou apparue », alors que, pour les cancers dépistés, ce pourcentage est de 34,9 %.

Le pourcentage d'ATCD au 1^{er} degré est plus important pour les CI 16,2 % que pour les CD (13,6 %) et l'ensemble des DO (9,9 %). Au sein des CI, le pourcentage est plus élevé avant 60 ans (53 %) qu'à partir de 60 ans (47 %) contrairement aux CD (39,9 % *vs* 60,1 %).

Le pourcentage de THS en cours est plus important pour les CI (19,5 %) que pour les CD (13,2 %) et l'ensemble des DO (12,4 %). Les DO et les cancers d'intervalle de 1^{re} ou 2^e année, ont un pourcentage de THS en cours, supérieur pour les 50-59 ans par rapport à 60 ans et plus (59 % *vs* 41 %). Pour les CD, il y a équivalence pour les 2 classes d'âges (49 et 51 %). Les femmes

Tableau I. Analyses et résultats de l'enquête.

Du 01/01/2004 au 31/12/2009	Dépistages		Dont cancers de l'intervalle		Dont cancers détectés
Nb de dépistages organisés (DO), Cancers d'intervalle (CI), Cancers dépistés (CD)	7 573 403		5 406		55 236
% DO			0,71		7,29
Nb et % d'ATCD familiaux au 1er degré	709 257	9,9 %	848	16,2 %	7 170 13,6 %
Nb et % de traitement hormonal en cours	880 708	12,4 %	1 020	19,5 %	6 938 13,2 %
Nb et % densité mammaire 3 ou 4	1 302 088	21,7 %	1 619	36,2 %	11 541 28,6 %
Tranche âge lors du DO	50 - 59 ans	≥ 60 ans	50 - 59 ans	≥ 60 ans	50 - 59 ans ≥ 60 ans
% CI selon tranche âge			50,9 %	49,1 %	
% traitement hormonal en cours	7,3 %	5,0 %	11,5 %	8,0 %	6,5 % 6,7 %
% densité mammaire 3 ou 4	25,4 %	16 %	41 %	29 %	35,6 % 20,9 %
Délai de survenu CI			à [0-12] mois	à [13-24] mois	
Nb et taux de CI selon délai de survenue			1 674 31,0 %	3 732 69,0 %	
Pourcentage (%) DO rang égal à 1	42,7 %		40,0 %		48,0 %
% DO rang supérieur ou égal à 2	57,3 %		60,0 %		52,0 %

Du 01/01/2004 au 31/12/2009	Dépistages	Dont cancers de l'intervalle			Dont cancers détectés
% 1 ^{er} lecture négative, sans bilan diagnostique immédiat, et sans échographie systématique	78,0 %	68,4 %	72,7 %		
% 1 ^{er} lecture négative, sans bilan immédiat, mais avec échographie systématique non suspecte	11,2 %	21,0 %	18,1 %		
% 1 ^{er} lecture négative avec bilan diagnostique immédiat négatif	5,0 %	10,6 %	9,1 %		
% avec comparaison aux clichés antérieurs avec image apparue ou plus suspecte	2,7 %	5,5 %	4,6 %		34,9 %
Facteurs de risque lors du dernier DO	50 - 59 ans	≥ 60 ans	50 - 59 ans	≥ 60 ans	≥ 60 ans
% ATCD familiaux au 1 ^{er} degré	4,6 %	5,3 %	7,9 %	8,9 %	5,4 %
% ATCD familiaux au 1 ^{er} degré / classe âge	46,4 %	53,6 %	51,2 %	48,8 %	39,9 %
% traitement hormonal en cours / classe âge	59,3 %	40,7 %	58,0 %	42,0 %	49,0 %
% densité mammaire 1 ou 2 / classe âge	45,8 %	54,2 %	47,1 %	52,9 %	36,0 %
% densité mammaire 3 ou 4 / classe âge	60,9 %	39,1 %	59,2 %	40,8 %	54,2 %

ayant un CD à 60 et plus, ont davantage de THS en cours que l'ensemble des DO (51 % *vs* 41 %).

Le % de DM classée « 3-4 » est plus important dans les CI (36,2 %) que pour les CD (28,6 %) et l'ensemble des DO (21,7 %). Il n'est pas noté de différence importante dans la répartition des DM classées en « 1-2 » d'une part et « 3-4 » d'autre part entre les DO et les CI quel que soit le délai de survenue. Comme attendu, les classes d'âge « 50-59 » ont une DM plus élevée (60 %) que « à partir de 60 ans » (40 %). La tendance est la même pour les cancers dépistés mais entre les 50-59 et les ≥ 60 ans, les écarts se resserrent pour les DM élevées (54 % *vs* 46 %) et s'écartent pour les DM faibles (36 % *vs* 64 %).

Conclusions et discussion

Nous n'avons pas pu discriminer les vrais CI des faux négatifs mais la répartition de la survenue des CI entre 1^{re} et 2^e année est confirmée 1/3, 2/3 respectivement. La réduction du délai entre 2 DO à 21 voire 18 mois réduirait le nombre de CI ! Cette enquête ne permet pas de conclure de façon précise sur ce sujet mais contribue à la réflexion.

La lecture des mammographies des CI doit être plus complexe car les CI ont plus de bilans de diagnostic immédiat ou d'échographies systématiques lors du DO précédent. La réalisation d'une échographie systématique ou d'un bilan de diagnostic immédiat négatifs lors du dépistage, serait-elle un facteur de risque de CI ?

Les CI ont un peu plus de comparaisons classées « image apparue ou plus suspecte » mais nettement moins que les cancers dépistés. Une image évolutive classée bénigne serait-elle un facteur de risque de CI ?

Les CI ont plus d'ATCD familiaux au 1^{er} degré que les CD et l'ensemble des DO et davantage chez les « 50-59 ans » qu'« à partir de 60 ans ». Le cancer du sein et/ou de l'ovaire chez un proche serait-il un facteur de risque de CI ?

La fréquence des THS est plus élevée pour les CI que pour les CD et l'ensemble des DO. En revanche, les CD à partir de 60 ans ont un pourcentage de THS plus élevé que l'ensemble des DO.

La DM est plus élevée dans les CI que dans les CD et l'ensemble des DO. Mais l'écart entre les classes d'âge est respecté. La prise de THS et la densité

mammaire élevée représentent deux facteurs qui diminuent la sensibilité de la mammographie et cela est confirmé par notre enquête [7, 8].

Enfin, les structures de gestion pour 80 % d'entre elles ont des difficultés à recueillir les cancers d'intervalle : cela reflète-il des difficultés d'organisation interne ou d'accès à l'information ?

Références

1. Tornberg S, Kemetli L, Asuncion N, Hofvind S *et al.* (2010) A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prevention* 19: 87-93
2. Exbrayat C, Gilardi B, Soler-Michel P *et al.* (2009) Analyse des cancers du sein de l'intervalle et évolution selon les modalités de dépistage dans cinq départements français. 31^{es} Journées de la SFSPM, Lyon, novembre 2009.
3. Delattre-Massy H, Hubert A, Lapôtre-Ledoux B *et al.* Analyse des cancers du sein de l'intervalle dans la Somme entre 1997 et 2004 et influence des modalités d'organisation du programme de dépistage organisé, www.e-cancer.fr INCa
4. Ancelle-Park R, Nicolau J (1999) Dépistage du cancer du sein. Evaluation du suivi épidémiologique. Situation au 31 décembre 1999, PARIS, INVS
5. Hébert-Croteau N (2005) Cancer d'intervalle chez les femmes avec première mammographie de dépistage normale dans le cadre du programme québécois de dépistage du cancer du sein en 1998 – 2000, Institut National de Santé Publique du Québec
6. Wang H, Bjurstam N, Bjørndal H *et al.* (2001) Interval cancers in the norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer* 94:594-8
7. Séradour B, Estève J, Heid P, Jacquemier J (1999) Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhône programme. *J Med Screen* 6: 99-102
8. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L *et al.* (2007) Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356: 227-36

Cancers d'intervalle dans le dépistage organisé du cancer du sein en France : impact de la technologie numérique

Interval cancers in the French breast cancer screening program: impact of digital technology

B. Séradour¹ et C. Allioux²

Mots clés : dépistage organisé, cancer du sein, mammographie numérique, cancer d'intervalle

Keywords: screening, breast cancer, digital mammography, interval cancer

Initié en 1989, le programme français de dépistage organisé du cancer du sein (DOCS) est généralisé depuis 2004. La technologie numérique y est autorisée depuis le 24 janvier 2008. Deux systèmes sont principalement utilisés : la numérisation directe, dite plein champ (DR), et les plaques radioluminescentes à mémoire (CR).

Objectif

Les cancers d'intervalle (CI) sont des lésions diagnostiquées dans les deux ans qui suivent un dépistage dont le résultat était négatif. Ces cancers ont-ils des caractéristiques particulières en cas de mammographie numérique et selon le système utilisé ? Y a-t-il des différences selon les types de technologie, analogique (A) ou numérique (Num) ? Retrouve-t-on les observations déjà connues par rapport aux cancers dépistés (CD) ? Une seule étude norvégienne très récente a analysé ces cancers sur le plan radiologique après dépistage par systèmes numériques DR [1].

1 ARCADES, Parc Mure, Bâtiment A, 16, boulevard des Aciéries, 13010 Marseille, France

2 Cap Santé Plus-44, CS 96531, 44265 Nantes Cedex 02, France

Il s'agit ici, à partir de données préliminaires et limitées, de tenter d'orienter la réflexion et de repérer éventuellement des pistes d'analyse spécifiques ou plus approfondies.

Méthode

Nous avons étudié les 332 CI apparus suite aux dépistages effectués de 2008 à 2011 dans les départements des Bouches-du-Rhône (BDR) et de Loire-Atlantique (LA), dont les volumes d'activité sont proches (60 000 examens en 2011) et qui ont commencé le DO CS respectivement en 1989 et 1996. La proportion de mammographies numériques a rapidement augmenté, passant de 25,9 % (BDR) et 22,3 % (LA) en 2008, à 85,2 % (BDR) et 95 % (LA) en 2011.

En Loire-Atlantique, les systèmes DR se sont étendus surtout à partir de 2011, contrairement aux Bouches-du-Rhône où la progression a été plus rapide. Par ailleurs, la période d'étude choisie fait que les CI de 1^{re} année sont obligatoirement plus nombreux que ceux de 2^e année, qui n'ont pu apparaître pour les dépistages réalisés en 2010 et 2011.

Afin de recenser les cancers et leurs caractéristiques, les BDR disposent d'un recueil anatomopathologique depuis 1990. En LA, l'existence d'un registre, avec lequel s'effectue un travail collaboratif de longue date, permet d'assurer l'exhaustivité des données concernant les cancers, aujourd'hui validées jusqu'à fin 2009.

Contexte

Le changement de technologie en France a modérément modifié le pourcentage de dépistages positifs : en 2009 [2], les systèmes DR ont obtenu des taux plus élevés (10 %) que les systèmes analogiques (9 %), et les systèmes CR ont eu des résultats légèrement inférieurs (8,6 %).

Dans les BDR, les pourcentages de tests positifs sont inférieurs à ceux de LA, variant de 5,5 % (CR) à 7,6 % (DR), *versus* 7,7 % et 8,1 % en LA.

Dans nos départements, les taux de cancers dépistés en numérique sont proches de ceux de l'analogique (6,4 ‰ *vs* 6,8 ‰) et légèrement inférieurs selon le système numérique utilisé (6,3 ‰ pour CR *vs* 6,7 ‰ pour DR). Ces tendances sont retrouvées au niveau national [2].

Résultats

L'analyse comparative des taux de CI n'est pas notre propos. Elle est impossible en raison de l'absence d'exhaustivité du recueil pour la période d'étude choisie.

Les données chiffrées permettent cependant les comparaisons en termes d'âge, de délais d'apparition et de caractéristiques histo pronostiques des 332 CI issus des dépistages numériques et analogiques. Elles sont résumées dans le tableau I. La proportion de CI apparus après un bilan de diagnostic négatif est de 3,7 %.

Tableau I. Cancers d'intervalle des Bouches-du-Rhône et de Loire-Atlantique (2008-2011).

Type de mammographie		Analogique	Numérique	DR	CR	Total
Dépistages (Nb)		135 057	315 184	61 093	254 091	450 241
CI (Nb)		130	202	40	162	332
Âge	50-59 ans	50,8 %	47 %	57,5 %	44,4 %	48,5 %
	60-69 ans	39,2 %	42,6 %	40 %	43,2 %	41,3 %
	≥ 70 ans	10 %	10,4 %	2,5 %	12,4 %	10,2 %
Délai de survenue						
	0-12 mois	24,4 %	50,8 %	55 %	49,7 %	40 %
	13-24 mois	75,6 %	49,2 %	45 %	50,4 %	60 %
Taille	≤10 mm	27,6 %	23 %	36,3 %	19,2 %	25 %
	11-20 mm	42,1 %	47 %	31,8 %	51,3 %	%
	≥ 20 mm	30,3 %	30 %	31,8 %	29,5 %	30,1 %
Grade	1	20 %	25,8 %	36 %	23,2 %	23,4 %
	2	57,8 %	46,8 %	40 %	48,5 %	54,4 %
	3	22,2 %	27,4 %	24 %	28,3 %	25,2 %
Statut ganglionnaire						
	N-	67,1 %	58,4 %	63,6 %	57 %	62,2 %
	N+	32,9 %	41,6 %	36,4 %	43 %	37,8 %

Les tendances ou éléments notables (proches de la significativité) sont les suivants.

- Les CI sont plus fréquents entre 50 et 59 ans pour les DR (58 % *vs* 51 % en A et 44 % en CR).
- Les CI apparaissant dans les 12 mois, donc précocement, sont plus fréquents en numérique (50,8 % Num *vs* 24,4 % A).
- Les cancers *in situ* sont plus fréquents en DR (13,3 %) qu'en CR ou A (respectivement 5,8 % et 6,7 %), de même que les cancers infiltrants de grade 1 (36 % en DR *versus* 20 % en A).
- En termes de caractéristiques histologiques, les CI sont plus souvent avec atteinte ganglionnaire (N+) dans les dépistages numériques CR (43 %) que les DR (36,4 %) et les analogiques (33 %). Ceci est surtout net pour les Bouches-du-Rhône.

En comparaison aux cancers détectés :

- La proportion d'*in situ* est plus élevée pour les DR dans les CI et dans les CD (20,5 % *vs* 14,9 % pour les CR).
- Les formes lobulaires sont plus fréquentes dans les CI infiltrants (21 %) que dans les CD (14 %), mais sans différence notable entre les techniques analogique et numérique.
- En numérique comme en analogique, les CI ont un pronostic significativement plus péjoratif, que ce soit pour la taille (23 % de T1ab *vs* 39,1 %), le statut ganglionnaire N+ (41,6 % *vs* 21 %) ou le grade SBR III (27,4 % *vs* 14,5 %).

Discussion

Le programme français a obtenu une sensibilité correcte en analogique avec un taux de cancers de l'intervalle de 1,5 ‰ [3]. Les différences qui apparaissent dans notre étude concernant les CI issus du numérique sont le délai de survenue possiblement plus précoce et une plus grande proportion de tumeurs N+ particulièrement avec les CR (retard au diagnostic ?). Cette analyse préliminaire ne permet pas d'affirmer que l'impact est réellement celui-ci, ni qu'il se limite à ces constatations. Il faudrait étendre ce travail à l'ensemble des départements, en précisant les critères d'évaluation et en favorisant le recueil des CI. Le passage au numérique devait améliorer la détection, donc diminuer les faux-négatifs. Le DMIST a cependant démontré que les cancers détectés par les différentes technologies n'étaient pas identiques [4]. Aux Pays-Bas, les cancers détectés par les DR contiennent plus de calcifications [5]. En France aussi, dans les Bouches-du-Rhône [6], sur 851 cancers invasifs le

pourcentage de calcifications varie de 36 % en DR *vs* 26 % en CR et 24 % en A, les opacités varient inversement. L'étude norvégienne publiée dans *Radiology* en 2012 a retrouvé le même pourcentage de faux négatifs en A et en DR, mais des signes différents avec moins de calcifications et plus d'asymétries détectées en A [1]. Malgré ces variations radiologiques en relation avec le numérique, les CI sont toujours de moins bon pronostic que les CD.

Conclusion

Il est trop tôt pour tirer des conclusions de notre étude sur la possible diminution des cancers d'intervalle en dépistage numérique à partir de 50 ans. L'impact du taux de dépistages positifs sur le taux de cancers d'intervalle et l'impact sur le pronostic des CI devront aussi être évalués et suivis. De plus, une qualité technique optimale permettra de réduire les faux négatifs évitables.

Remerciements : à Françoise-Marie Morin pour son aide précieuse dans la gestion des données.

Références

1. Hoff SR, Abrahamsen AL, Samset JH *et al.* (2012) Missed interval ans screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography – Results from a retrospective review. *Radiology* 264: 378-86
2. Lastier D, Salines E, Rogel A (2012) Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France : résultats 2009, évolutions depuis 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 12 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
3. Exbrayat C, Gilardi B, Soler-Michel P *et al.* (2009) Analyse des cancers du sein de l'intervalle et évolution selon les modalités de dépistage dans cinq départements français. 31èmes Journées de la SFSPM, Lyon, novembre 2009
4. Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E *et al.* (2005) Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 353: 1773-83
5. Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D *et al.* (2009) Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology* 253: 353-8
6. Communication personnelle Sérador B (2012) « Surdiagnostic ou sous-diagnostic en numérique ? » Congrès SOFMIS, juin 2012

Vitamine D et cancer du sein : une piste non exploitée ?

Vitamin D and breast cancer: an unexplored track?

S. Saez¹ et P.-M. Martin^{2, 3}

Mots clés : vitamine D, différenciation cellulaire, contrôle interaction tumeur micro-environnement, déficit vitamine D, incidence du cancer du sein

Keywords: vitamin D, cell differentiation, control interaction tumor microenvironnement, vitamin D deficit, breast cancer incidence

Si l'exposition au rayonnement solaire est connue depuis 1924 comme facteur de prévention du rachitisme, la vitamine D et sa structure n'ont été isolées qu'en 1971. Depuis les années 1980, on classe la vitamine D dans la superfamille des hormones stéroïdiennes alors que le terme hormone sous-entend la sécrétion par une glande endocrine, ce qui n'est pas le cas de la vitamine D. Cependant, la vitamine D est un dérivé du métabolisme du cholestérol comme les hormones stéroïdiennes et son action nécessite un récepteur nucléaire proche des récepteurs stéroïdiens et rétinoïques.

La modulation de l'action de la vitamine D à l'identique des hormones stéroïdiennes se fait par l'adjonction aux récepteurs nucléaires dimérisés de co-facteurs co-activateurs ou co-répresseurs tel que le montrent les travaux de Deeb *et al.* en 2007 et ceux de Bikle en 2010. Deux sources essentielles sont pour les deux tiers la photosynthèse endogène par l'action des UVB qui conduit à une pro-hormone D3 le cholecalciférol. Un tiers provient de l'alimentation sous forme également de prohormones D2 l'ergocalciférol. Ces prohormones sont transportées dans le sang par une molécule spécifique la DBP, molécule proche de l'albumine et de

1 Centre hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France

2 Aix-Marseille Université, Inserm, CRO2 UMR-S 911, 13005, Marseille, France

3 AP-HM, CHU Nord, Laboratoire de Transfert d'Oncologie Biologique, 13015, Marseille, France

l'alphaphœtoprotéine synthétisée par le foie. L'affinité des prohormones D3-D2 pour la DBP est supérieure à celle des formes hydroxylées actives.

La vitamine D3 est activée par une double hydroxylation dont la première, effectuée dans le foie, vient du cytochrome CYP27A1 et forme la 25 (OH) D3. La seconde hydroxylation est effectuée dans le rein par le cytochrome CYP27B1. Cette double hydroxylation d'activation aboutit au secostéroïde ou 1a25OHD3 ou calcitriol. La synthèse du calcitriol est régulée par l'hormone parathyroïdienne PTH IGF1. En revanche, une régulation négative est sous le contrôle du taux sérique de calcium (Ca+), de phosphate (P), du facteur FGF23 et du taux sérique de 1a25OHD3. Le calcitriol a un taux moyen de 30 pg/mL taux plus faible que le taux circulant de la forme monohydroxylée (25OHD3) ainsi que celui du catabolite inactif 24-25(OH)₂ D3. Le catabolisme se fait par hydroxylase la 24OHase CYP24A1. Le catabolite inactif est excrété par le rein.

L'action de la vitamine D3 se fait *via* un récepteur nucléaire (VDR) qui se dimérise et s'associe avec des coactivateurs/corépresseurs pour réguler l'expression de gènes spécifiques. Une hétérodimérisation est possible avec les monomères, les récepteurs rétinoïques ; 56 % des cancers du sein expriment le récepteur VDR et il est important de noter que 53 % des cancers du sein « triple négatifs » expriment ce récepteur VDR, posant l'hypothèse d'une voie thérapeutique à ce jour peu envisagée.

Le polymorphisme des cytochromes d'activation ou de catabolisme ainsi que leur expression plus ou moins importante ont été considérés dans certaines études comme des facteurs pronostiques des cancers du sein. En effet, les modèles expérimentaux *in vivo*, *in vitro*, entre autres en co-culture avec des fibroblastes isolés du stroma permettent d'évaluer l'impact de la vitamine D et démontrent qu'elle est un facteur de régulation de la prolifération et un facteur de différenciation de ces mêmes cellules carcinomateuses ; cette action n'est pas liée au caractère hormono-dépendant [1]. Ceci est observé sur des lignées épithéliales tumorales mammaires mais également coliques et prostatiques. Les modèles *in vivo* démontrent un impact extrêmement important de la vitamine D sur le microenvironnement tumoral agissant sur la composante myofibroblastique et macrophage, en les différenciant, entre autres, en cellules non activées et en sous-type en macrophage M1. Il en est de même sur la composante endothéliale, l'ensemble réduisant l'induction de la néoangiogenèse et de la transformation épithéliale mésenchymateuse (EMT). La meilleure connaissance actuelle de l'importance des interactions entre microenvironnement et cellules transformées au cours du développement tumoral suggère

un rôle potentiel majeur de la vitamine D dans le cadre d'une prévention, dont on pense qu'elle pourrait régulariser la différenciation. Par ailleurs, des essais cliniques pourraient être conçus, dans une politique de prévention, et/ou d'association aux protocoles de thérapeutiques adjuvantes ou palliatives.

Dès les années 1980-90, plusieurs travaux démontrent une relation entre exposition aux rayonnements solaires et apports alimentaires en vitamine D comme facteurs associés à une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein, avec les travaux entre autres de Garland pour les États-Unis, et l'étude de Studzinski sur l'analyse d'incidence des cancers du sein dans l'ensemble de l'URSS [4-6]. Il est évident qu'un facteur important comme l'alimentation ou l'habitus alimentaire peut être un facteur associé et perturber de telles analyses. Cependant, une actualisation a récemment été faite en France sur la cohorte E3N [2]. Enfin, un travail étudiant la disparité de la mortalité par cancer du sein sur le plan multiethnique dans une cohorte du Sud-Est des États-Unis a fait l'objet d'une controverse très intéressante qui a permis de réactualiser les données sur l'exposition aux radiations solaires UVB et le polymorphisme observé dans ces différentes populations et surtout les modifications de synthèse associées à la pigmentation cutanée [3]. Plusieurs publications d'analyse de données épidémiologiques (EARC 2008 vitamine D et cancer, UV, vitamine D et cancers non cutanés INCa 2011), montrent que dans le cas des cancers colorectaux, un taux sérique faible de vitamine D est associé à une augmentation du risque. Le niveau de preuve est plus limite en ce qui concerne le cancer du sein et le cancer de la prostate. Cependant, ces rapports d'analyses épidémiologiques ne prennent pas en compte d'autres études, isolées ou récentes [2, 4-6] qui associent une évolution défavorable des cancers du sein à des taux sériques faibles de vitamine D3 ou à des conditions de synthèse ou apports alimentaires défavorables. Enfin, la publication suivante [7] montre qu'une réduction de la mortalité et des récives est associée à la supplémentation en vitamines (dont la vitamine D) dans les 6 premiers mois après un diagnostic de cancer du sein.

En conclusion, les données expérimentales *in vivo*, *in vitro* sont toutes concordantes sur l'impact de la vitamine D dans le contrôle de la prolifération cellulaire, voire de la tumorigenèse, étape dans laquelle l'interaction tumeur-microenvironnement est indispensable. La vitamine D joue un rôle d'induction de la différenciation tissulaire. Les informations apportées par les publications récentes permettent de mieux réévaluer les méta-analyses publiées et démontrent l'importance qu'il convient de donner à une meilleure prise en compte du rôle potentiel

de la vitamine D en cancérologie. Les conditions de la vie urbaine, actuellement majoritaire sous nos latitudes expliquent la fréquence des déficits observés en vitamine D. La possibilité galénique d'une correction au long cours de ce déficit et son coût modeste devraient inciter à une mise en œuvre thérapeutique dans un cadre général de prévention et dans celui d'une association thérapeutique potentielle avec les protocoles, entre autres de chimiothérapie [8]. Notre revue a porté essentiellement sur le cancer du sein mais les mêmes études concordantes ont été associées dans le cadre de cancers également hormonaux sensibles, cancer du côlon, cancer de la prostate.

Références

1. Chouvet C, Vicard E, Devonec M *et al.* (1986) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibitory effect on the growth of two human breast cancer cell lines (MCF-7, BT-20). *Steroid Biochem* 24: 373-6
2. Engel P, Fagherazzi G, Boutten A *et al.* (2010) Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 2341-50
3. Adams SA, Steck SE, Hébert JR (2011) Reply to differences in vitamin D status likely explain racial disparities in breast cancer mortality rates in the southeast. *Cancer*. Dec 27. doi: 10.1002/cncr.27383
4. Chen P, Hu P, Xie D *et al.* (2010) Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 121: 469-77
5. Fedirko V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB *et al.* (2011) Prediagnostic circulating parathyroid hormone concentration and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 767-78
6. Peppone L, Rickles A, Huston A *et al.* (2011) The Association between Prognostic Demographic and Tumor Characteristics of Breast Carcinomas with Serum 25-OH Vitamin D Levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 717
7. Nechuta S, Lu W, Chen Z *et al.* (2011) Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 262-71
8. Jacot W, Pouderoux S, Thezenas S *et al.* (2012) Increased prevalence of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 134: 709-17

Posters



- 1 Carcinome adénoïde kystique du sein
Z. Merad 355

- 2 Évaluation de la radiographie de pièce opératoire
dans les zonectomies pour cancer du sein
infiltrant et *in situ* infraclinique,
facteurs prédictifs de marges atteintes
**C. Rua, P. Lebas, P. Michenet
et L. Ouldamer** 356

- 3 Qualité de vie après lipomodelage :
étude rétrospective à propos de 42 patientes
**J.-F. Le Brun, M. Dejode, J.-M. Classe,
L. Champion et F. Dravet** 358

- 4 Le cancer du sein chez l'homme
Approche épidémiologique, diagnostique
et thérapeutique : étude multicentrique
rétrospective à propos de 95 cas
**A.-S. Oger, M. Boukerrou, L. Champion,
E. Rousseau, J.-F. Le Brun, E. Bussièrès
et J.-M. Classe** 363

- 5 Bilan initial dans le cancer du sein infiltrant :
ce que le pathologiste peut vous dire
**E. Russ, J. Duclos, B. Loridon, H. Kafé
et C. Riopel** 368

- 6 Contribution de 100 000 images aux études
du microendoscope à fibre optique
**N. Liu, Y.J. Li, K.R. Wang, S.R. Yao,
C.X. Zhang et Z.L. Xu** 370

- 7 Dépistage du cancer du sein entre 40
et 49 ans
**F. Mambourg, J. Robays, C. Camberlin,
J. Vlayen et J. Gailly** 375

- 8 Capitonage de la loge de mastectomie *versus* pose de drain
dans la prévention de la formation des séromes
L. Ouldamer, A. Trefoux-Bourdet, A. Caille et G. Body..... 378

- 9 Reconstruction mammaire par lambeau myocutané du grand
dorsal : vécu et qualité de vie des patientes après reconstruction
immédiate ou différée
N. Thebault et C. Bendavid-Athias 381

- 10 L'analyse histologique systématique de 1 097 implants mammaires
Poly Implant Prothèse
E. Russ, B. Loridon et H. Kafé 383

- 11 Étude descriptive de patientes longues répondeuses au bevacizumab
associé à une chimiothérapie en 1^{re} ligne d'un cancer du sein
métastatique HER2 négatif
***M. Saghatchian, C. Levy, C. Villanueva, J. Fleury, V. Diéras,
A. Mercier Blas, H. Simon, C. Le Maignan, K. Joly
et E.-C. Antoine 385***

- 12 Hyperplasie canalaire atypique diagnostiquée sur macrobiopsie :
à propos d'une série rétrospective au Centre Oscar Lambret de Lille
***G. Rivaux, L. Ceugnart, Y.-M. Robin, J. Bonneterre
et M.-P. Chauvet 388***

- 13 Expérience d'une unité de chirurgie reconstructrice pour
les résections pariétales étendues en chirurgie carcinologique
mammaire
R. Bosc, V. Bigorie, C. Lepage et Y. Belkacemi 390

- 14 Évaluation de la mastectomie avec reconstruction mammaire
immédiate par lambeau de grand dorsal, après chimiothérapie
et radiothérapie néoadjuvante
***O. Mouremble, P.-E. Bouet, G. Lorimier, R. Wernert, P. Raro
et N. Paillocher 393***

-
- 15 Identification des principales causes du diagnostic tardif du cancer du sein chez la femme à Oran (année 2012)
K. Terki, H. Messid, C. Zaoui et S. Benmohamed 396
- 16 Quel est le temps nécessaire à un chirurgien pour modifier ses pratiques en chirurgie du sein ?
M. Valentin, M. Queinnec, V. Fourchotte, C. Ngo, J.-G. Féron, A.-L. Rivain, V. De Margerie, F. Reyat, F. Laki, B. Couturaud, A. Fitoussi, M.-C. Falcou, P. Slavomir et S. Alran..... 398
- 17 Évaluation du capitonnage de la loge de prélèvement du lambeau de grand dorsal : à propos d'une série de 54 patientes
R. Gaüzere, M. Fournier, E. Buissières, A. Rousvoal et C. Tunon de Lara..... 401
- 18 Élaboration d'outils informatifs innovants destinés aux patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein
L. Wintz, C. Malhouitre, D. Hequet, M. Beligne, J. Blin, J. Courtois, S. Dolbeault et S. Alran 404
- 19 Place du ganglion sentinelle dans les carcinomes canalaire *in situ* étendus traités par mastectomie. Résultats de Protocole CINNAMOME
C. Tunon de Lara, G. Macgrogan, S. Giard, M.-P. Chauvet, M.C. Baranzelli, M. Baron, F. Forestier-Lebreton, J.M. Ladonne, D. Goergescu, P. Dessogne, J. Piquenot, G. Le Bouedec, F. Penault-Llorca, J.-R. Garbay, M.-C. Mathieu, J. Blanchot, P. Tas, Y. Aubard, J. Mollard, V. Fermeau, P. Martel, I. Garrido, G. Ferron, R. Tabrizi Arash, E. Mery, S. Martin-Françoise, T. Delozier, T. Michy, C. Sagan, E. Fondrinier, E. Bracova, G. Houvenaeghel, M. Butarelli, E. Lambaudie, J. Jacquemier, C. Loustalot, L. Arnould, I. Raout, F. Ettore et C. Blanc-Fournier..... 406
- 20 Proposition d'un programme d'activité physique après un cancer du sein localisé : présentation et résultats d'une phase pilote
L. Copel, C. Boiron et S. Dolbeault..... 409

- 21 L'analyse des cancers de l'intervalle dans le dépistage du cancer du sein en Belgique : élaboration de la méthodologie et résultats en Wallonie
A. Vandenbroucke, M. Goekint, L. Gordower, C. Androgé, A. Haelens, M. Candeur et E. Van Eycken..... 411
- 22 Traitement du fibroadénome du sein par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) guidés par échographie : étude de faisabilité
R. Kovatcheva, J. Stoinov, M. Abehsera, B. Seror et J.-N. Guglielmina 414
- 23 Poster annulé..... 416
- 24 Amélioration des pratiques en pathologie mammaire : organisation régionale de relecture par télépathologie dans le cadre du groupe SENOPATH
P. Caverivière, K. Gordien, M.-L. Quintyn-Ranty, E. Mery, M. Jamme-Lallemand, P. Wuithier, J. Palasse, J. Reyre, V. Laborie, V. Maisongrosse, B. Despax, V. Rolland, M. Jacob, R. Bosc, G. Escourrou, E. Bauvin, J.-L. Manenc, H. Roché et M. Lacroix-Triki 417
- 25 Caractéristiques clinico-pathologiques des cancers mammaires séropositifs au VCA dans une population de l'Ouest algérien
R. Yahia, C. Zaoui, H. Mellouli, T. Sabraoui T et F.Z. El Kébir 420
- 26 Âge, facteurs hormonaux endogènes et exogènes et risque du cancer du sein dans l'Ouest algérien
S. Barouagui, C. Zaoui, R. Senhadji et F.Z. El Kébir..... 422
- 27 Détection du virus Epstein-Barr dans le cancer du sein : étude d'une population de l'Ouest algérien
R. Yahia, C. Zaoui, H. Mellouli, T. Sabraoui T et F.Z. El Kébir..... 423
- 28 LORHA : analyse intermédiaire des patientes traitées par trastuzumab pour un cancer du sein HER2 positif en 1^{re} ligne sans progression depuis 3 ans

- O. Tredan, B. You, P. Beuzeboc, D. Coeffic, A. Lortholary, S. Delée, T. De La Motte Rouge, L. Arnould, F. André et J.-M. Ferrero 425**
- 29 Utilisation par une structure libérale en pathologie mammaire du TissueSAFE® : système de mise sous vide des prélèvements frais au bloc opératoire
B. Loridon, E. Russ, H. Kafé, C. Riopel, J. Duclos et R. Villet..... 427
- 30 Étude prospective de l'impact de l'utilisation du test de 21 gènes, le Recurrence Score, sur les décisions thérapeutiques prises chez les femmes ayant un cancer du sein à un stade précoce HER2 négatif et avec des récepteurs aux œstrogènes positifs
J. Gligorov, X.-B. Pivot, H.-L. Naman, W. Jacot, D. Spaeth, J.-L. Misset, R. Largillier, J.-L. Sautiere, A. de Roquancourt, C. Pomel, P. Rouanet, R. Rouzier et F.-M. Penault-Llorca 430
- 31 Étude comparative de deux signatures génomiques Mammaprint® et OncotypeDX® sur une série de 68 patientes présentant un cancer du sein, hormono-dépendant sans expression de HER2
B. Poulet, K.-B. Clough et E. Levy..... 432
- 32 Grade histologique des cancers du sein sur pièce opératoire et biopsie – Étude comparative et analyse des marqueurs de prolifération sur biopsie
C. Monnin, F. Vitte, C. Gay, S. Rossier et C. Lassabe 433
- 33 D'un dépistage de masse à un dépistage organisé sur base individuelle dans les Mammobiles™ de la Province de Liège
B. Zegels, S. Compère, J.-C. Parmentier, P. Maassen, G. Pire, P. Jeholet, R. Deloie et E. Lifrange 436
- 34 Intérêt d'une structure médico-infirmière pour le suivi des patientes sous chimiothérapie orale (cancer du sein métastatique)
M. Vincent, L. Venat-Bouvet, O. Gasnier, V. Lebrun-Ly, S. Falkowski, S. Lavau-Denes, S. Leobon, C. Dufour, C. Tharet et N. Tubiana-Mathieu 439

-
- 35 Administration sous-cutanée du trastuzumab chez des patientes avec cancer du sein HER2 positif de stade I-III : résultats cliniques et développement
X. Pivot, E. Brain, M. Mousseau, H. Bourgeois, D. Coeffic, G. Ismael et C. Jackisch 441
- 36 Les réticences au dépistage organisé du cancer du sein : enquête auprès de 30 000 femmes ne répondant pas au dépistage organisé
M. Tomietto, P. Soyer, C. Troester, C. Huchon et D. Heitz..... 444
- 37 Évaluation anatomoclinique et limites du traitement du cancer du sein à HMRUO
N. Ait Haimi, D. Kara, S. Kouadri Mostefai, C. Zaoui, F.Z. El Kébir et F. Haiba 447
- 38 Carcinomes mammaires invasifs du sous-type luminal dans une population de l'Ouest algérien
C. Zaoui, K. Brahmi Seddiki, Z. Bekkouché, K. Terki, B. Merad et F.Z. El Kébir 449
- 39 Cancer du sein de grade SBR III à Oran : quel pronostic ?
C. Zaoui, Z. Bekkouché, K. Brahmi Seddiki, R. Yabia, K. Terki, B. Merad et F.Z. El Kébir 451
- 40 Étude observationnelle rétrospective de patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et traitées par Navelbine® oral
F. Mefti, M. Saghatchian, J.-L. Mouysset, J.-E. Kurtz et H. Simon 453
- 41 Carcinomes mammaires invasifs avec envahissement ganglionnaire dans une population de l'Ouest algérien : caractéristiques clinicopathologiques et biologiques
K. Brahmi, C. Zaoui, S. Seddiki, B. Merad Boudia et Z.F. El Kébir 455
- 42 Apport d'un scanner dosimétrique pré-thérapeutique pour la délinéation du lit tumoral des cancers du sein traités par chimiothérapie néoadjuvante

	<i>A. Petit, P. Lagarde, M. Debled, C. Tunon de Lara, S. Belhomme et C. Breton-Callu</i>	457
43	Mode d'entrée dans la maladie cancer du sein à l'Institut du Sein du CHU de Limoges entre 2002 et 2011 <i>D. Kanoun, T. Gauthier, Y. Aubard et P.-M. Preux</i>	460
44	Mastectomie pour marges d'exérèse insuffisantes après réduction mammaire oncoplastique : comment l'éviter, comment la gérer ? <i>A. Baratte, F. Bodin, T. Awada, C. Bruant et C. Mathelin</i>	462
45	Détection du ganglion sentinelle chez des femmes ayant eu une chirurgie mammaire de symétrisation <i>C. Bouteille, C. Soler, E. Gremillet, B. Geissler et A. Champaviller</i>	464
46	Résultats d'examen extemporané du ganglion sentinelle par analyse biomoléculaire OSNA® chez des femmes atteintes de cancer du sein <i>C. Bouteille, M. Peoch, P. Seffert, S. Berremila, A. Khaddage, C. Douchet et P. Cosmo</i>	466
47	Quelle est la place du médecin généraliste dans la surveillance du cancer du sein ? État des lieux et perspectives d'avenir <i>S. Lantheaume, C. Del'Omo, H. Barletta, F. Sensenbrunner et R. Laurent</i>	468
48	Boost par curiethérapie ambulatoire à haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats chez 566 patientes <i>S. Rivera, L. Quero, N. Taright, M. Espié, S. Wong, C. Maylin et C. Hennequin</i>	471
49	Faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle en cas de rechute locale <i>C. Tunon de Lara, M. Debled, M. Fournier, G. Macgrogan et A.-L. Cazeau</i>	473

- 50 Développement d'un prédicteur clinicopathologique du risque de métastases osseuses dans le cancer du sein
R. Lousquy, Y. Delpech, R. Rouzier, E. Barranger et C. Coutant 475
- 51 Étude rétrospective de la reproductibilité du repérage préopératoire du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, à propos d'une série de 6 cas
V. Ronzino-Dubost, M. Gueye, E. Rust, D. Grucker, M. Gharbi et C. Mathelin 477
- 52 Impact de l'intégration d'uPA/PAI-1 et de l'invasion vasculo-lymphatique dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein localisés
W. Jacot, P.J. Lamy, H. Saadoun, S. Thezenas, S. Pouderoux, F. Bibeau, F. Montels, P.E. Colombo, M. Gutowski et G. Romieu ... 479
- 53 Quel impact de l'ACOSOG sur une cohorte multicentrique française de patientes avec ganglion sentinelle positif ?
Y. Delpech, R. Lousquy, A. Bricou, D. Hudry, C. Jankowsky, C. Willecocq, A. Thoury, C. Loustalot, C. Coutant et E. Barranger 482
- 54 Diagnostic de néoplasie lobulaire *in situ* sur biopsies percutanées : considérations chirurgicales
E. Champeaux-Orange, N. Ehrhart, C. Bonneau et P. Michenet..... 484
- 55 Remplacement des prothèses mammaires par greffe de graisse autologue dans les reconstructions mammaires avec prothèse (seule ou associée à un lambeau)
A.-L. Bouffaut, B. Le Fourn, Y. Loirat, B. Bouchot et F. Lejeune 486
- 56 Poster annulé..... 488
- 57 Repérage des limites de résection par un colorant en oncoplastie conservatrice mammaire
S. Ka, A. Dem et M. Diop..... 489

-
- 58 Âge au diagnostic du cancer du sein de populations d'ascendance africaine et européenne : conséquences envisageables sur le dépistage organisé
P. Kadhel et L. Multigner..... 491
- 59 Modalités de diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée : une absence d'acquis, une réflexion nécessaire...
N. Malingret, L.-M. Ecomard, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara, M. Asad-Syed, M. Boisserie-Lacroix, G. Hurtevent et M. Debled 494
- 60 HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein – Bilan à un an sur 14 000 entrées
J.-P. Bellocq, L. Arnould, M.-P. Chenard, J. Chetritt, T. Petit, C. Egele et D. Fétique..... 497
- 61 Score prédictif de l'envahissement de la chaîne mammaire interne et/ou sus-claviculaire dans les cancers du sein des quadrants internes N0 : aide à la décision pour la radiothérapie
C. Domblides, J. Mendiboure, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara, P. Lagarde, C. Breton-Callu, V. Brouste et M. Debled 500
- 62 Utilisation d'une matrice intégrée sous-cutanée en reconstruction mammaire
K.-B. Clough, M. Roche, T. Ihrai, C. Nos et I. Sarfati 503
- 63 Oncoplastie de niveau 2 : technique en « V » pour les cancers du quadrant inféro-interne du sein
S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough 505
- 64 Techniques oncoplastiques de niveau 2 pour traitement conservateur du cancer du sein : analyse d'une série de 175 cas
S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough 507

- 65 Interruption de l'aménorrhée chimio-induite sous inhibiteur de l'aromatase. Étiologies et conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein
***H. Klein, L. Leufflen et A. Lesur*..... 509**
- 66 De la pratique des coupes larges en anatomie pathologique après mammectomie partielle pour adénocarcinome invasif, à la réduction du taux de récurrence locale
***J. Thomassin Piana, E. Charafe Jauffret, A. Autret, A. Tallet, J.-M. Extra, E. Lambaudie, G. Houvenaeghel et J. Jacquemier*..... 511**

1

Carcinome adénoïde kystique du sein

Z. Merad

Le carcinome adénoïde kystique du sein ou cylindrome représente moins de 1 % des cancers mammaires. Son pronostic reste favorable. Nous rapportons une observation d'une patiente de 49 ans suivie pour une dystrophie mammaire, ayant présenté un nodule de 2 centimètres du quadrant supéro-externe du sein gauche révélé par une mammographie de dépistage sous forme d'une opacité bien limitée évoquant un fibroadénome. L'examen anatomo-pathologique de la biopsie chirurgicale a révélé un carcinome adénoïde kystique du sein et des récepteurs hormonaux négatifs. La patiente a bénéficié d'un traitement conservateur avec curage ganglionnaire révélant la présence d'une métastase. Une radiothérapie et une hormonothérapie sont aussi préconisées. Le carcinome adénoïde kystique du sein est rare. Son histogenèse reste imprécise. L'origine embryologique commune de la glande mammaire et des glandes salivaires pourrait expliquer cette localisation. Mammographiquement, il peut prêter confusion avec une lésion bénigne surtout dans le cadre d'une dystrophie mammaire. L'histologie montre l'aspect caractéristique en puzzle. Le recours à un traitement conservateur ou une simple mastectomie sans curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie sont préconisés par la plupart des cliniciens. La chimiothérapie néoadjuvante et le traitement hormonal restent encore en cours d'évaluation.

2

Évaluation de la radiographie de pièce opératoire dans les zonectomies pour cancer du sein infiltrant et *in situ* infraclinique, facteurs prédictifs de marges atteintes^a

C. Rua^{*1}, P. Lebas², P. Michenet³ et L. Ouldamer¹

Introduction

La généralisation du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie et les progrès de l'imagerie mammaire ont permis une augmentation de la découverte des cancers du sein à un stade infraclinique. Pour ces lésions malignes non palpables, un traitement conservateur est recevable [1], mais nécessite au préalable le repérage de la lésion. Le statut des marges étant le facteur pronostique majeur [2], l'évaluation peropératoire des marges d'exérèse est essentielle afin de limiter le nombre de réinterventions.

Objectifs

Déterminer la performance diagnostique de l'évaluation des marges d'exérèse par la radiographie de pièce opératoire dans les zonectomies pour lésions malignes mammaires infracliniques ainsi que les facteurs prédictifs de marges atteintes.

* Auteur correspondant

1 Département de gynécologie, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Hôpital Bretonneau, 37044 Tours Cedex, France

2 Centre de sénologie, CHR d'Orléans, 45022 Orléans Cedex, France

3 Service d'anatomie et de cytologie pathologique, CHR d'Orléans, 45022 Orléans Cedex, France

^a Rua C, Lebas P, Michenet P, Ouldamer L. Evaluation of lumpectomy surgical specimen radiographs in subclinical, *in situ* and invasive breast cancer, and factors predicting positive margins. Diagnostic and Interventional Imaging. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.07.010> Copyright © 2012 Éditions françaises de radiologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective dans les Centres Hospitaliers d'Orléans et de Blois sur l'année 2010 portant sur l'ensemble des patientes ayant présenté une lésion de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ou infiltrant (CCI) non palpable, traitées par zonectomie après repérage radiologique. Pour une analyse spécifique, les lésions ont été réparties en deux groupes selon le contingent majoritaire à l'examen histologique définitif : CCIS ou CCI. La marge radiologique considérée était de 10 mm.

Résultats

Parmi les 178 zonectomies étudiées, la sensibilité de la radiographie de pièce opératoire est de 33,3 % pour le CCIS et de 50 % pour le CCI. Le taux de réinterventions est de 27,41 % pour le CCIS et de 12,64 % pour le CCI. Les facteurs prédictifs significatifs de marges atteintes sont : la taille radiologique des lésions (> 10 mm) pour le CCIS ($p = 0,02$) et l'atteinte des marges radiologiques pour le CCI ($p = 0,01$). Une corrélation entre la taille histologique de la lésion et la taille radiologique est retrouvée pour le CCI mais pas pour le CCIS.

Conclusion

Dans cette étude, la radiographie de pièce opératoire a permis de vérifier l'exérèse de la lésion cible. En revanche, elle n'a pas permis d'évaluer de façon satisfaisante les marges histologiques, en particulier pour le CCIS, pour lequel le taux de réintervention reste plus élevé que pour le CCI, malgré une marge radiologique choisie de 10 mm.

Références

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227-32
2. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW *et al.* (2004) Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 100: 1823-32

3

Qualité de vie après lipomodelage : étude rétrospective à propos de 42 patientes

J.-F. Le Brun*, M. Dejode, J.-M. Classe, L. Campion et F. Dravet

Objectifs

Étude de la qualité de vie de 42 patientes ayant bénéficié d'un lipomodelage dans notre institut entre 2009 et 2010.

Patientes et méthode

- Analyse du résultat esthétique, des effets secondaires, de la vie affective et de l'information reçue d'une cohorte de 74 patientes contactées par questionnaires anonymes.
- Analyse statistique avec le test de Student et de Fisher pour petits effectifs.

Résultats

Le taux de réponse est de 56 %. Le recul moyen était de 24,5 mois [12-192]. L'aspect du sein reconstruit et l'harmonie entre les deux seins sont meilleurs après lipomodelage ($p = 0,0001$; $p = 0,0005$). Il n'y pas de différence significative entre la consistance du sein remodelé avant et après lipomodelage ($p = 0,54$). Toutes les patientes sont satisfaites de l'information. La moitié des patientes déclarent que le résultat final correspond à leur attente.

- Comparaison des patientes avec prothèses seules et avec lambeaux :
 - l'aspect du sein remodelé avec prothèse seule est moins satisfaisant qu'avec un lambeau de grand dorsal ($p = 0,0148$). Le résultat final des patientes avec lambeaux est meilleur ($p = 0,025$).
- Comparaison des patientes avec prothèses et sans prothèse :
 - l'aspect du sein remodelé et l'harmonie entre les deux seins semblent être plus améliorés par le lipomodelage dans le groupe reconstruit par prothèse

* Auteur correspondant

Service d'oncologie chirurgicale, Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes Saint-Herblain, 44800 Saint-Herblain, France

($p = 0,0006$; $p = 0,0007$). Le résultat final est plus satisfaisant dans le groupe sans prothèse ($p = 0,020$).

- Comparaison des patientes avec lambeaux de grand dorsal prothèse (LGDP) et lambeaux de grand dorsal autologue (LGDA) :
 - dans le groupe LGDA, l'aspect du sein reconstruit et l'harmonie entre les deux seins sont meilleurs après lipomodelage ($p = 0,02$; $p = 0,012$) ;
 - l'appréhension de toucher le sein reconstruit, d'être en maillot de bain, de se regarder dans un miroir diminue après lipomodelage ($p = 0,0345$; $p = 0,0284$; $p = 0,0142$). Dans le domaine affectif, 28 % des patientes retrouvent une activité sexuelle normale après lipomodelage contre 9,5 % avant.

Discussion (figs. 1 à 5)

Les effets du lipomodelage ont été étudiés d'un point de vue carcinologique [1] et peu d'un point de vue qualité de vie [2]. Le lipomodelage améliore plus la consistance chez les patientes reconstruites par prothèses et plus l'aspect chez les patientes reconstruites par lambeaux seuls. La qualité de vie est nettement améliorée chez les patientes après lipomodelage. Ces résultats sont bien sûr dus à l'effet direct du lipomodelage, mais aussi à l'intégration de la reconstruction dans le schéma corporel de la patiente. Cette intégration est multifactorielle : acceptation par la patiente, prise en charge psychologique avant les séances de lipomodelage, prise en charge précoce des douleurs postopératoires. Cette intégration dépend aussi du moment de la reconstruction mammaire. Dans l'étude de Dejode *et al.*, 70 % des patientes étaient sereines au moment de leur reconstruction. Parmi ces patientes, 30 % avaient eu recours à un soutien psychologique. Ces états dépressifs peuvent avoir un impact négatif sur l'avis des patientes sur leur reconstruction [3].

Conclusion

Le lipomodelage améliore significativement la qualité de vie des patientes. Un protocole de recherche clinique est en cours actuellement pour étendre ses indications. Il ne doit pas se substituer à une indication de reconstruction mammaire mal posée.

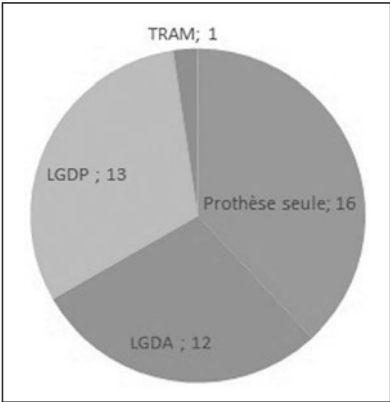


Figure 1 – Type de reconstruction.

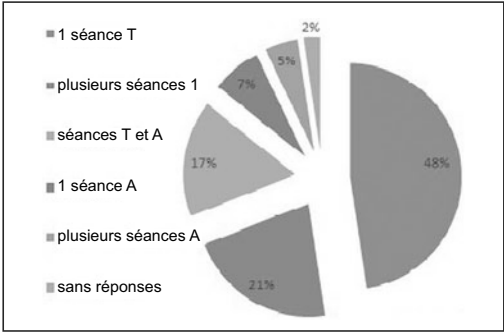


Figure 2 – Mode d'hospitalisation.

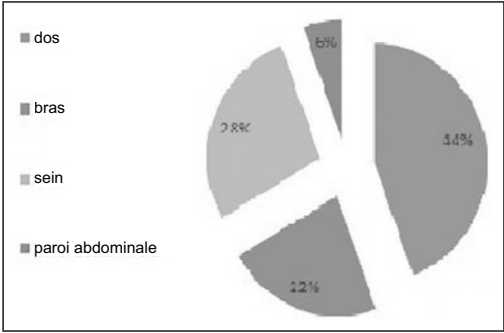


Figure 3 – Douleurs après lipomodélage.

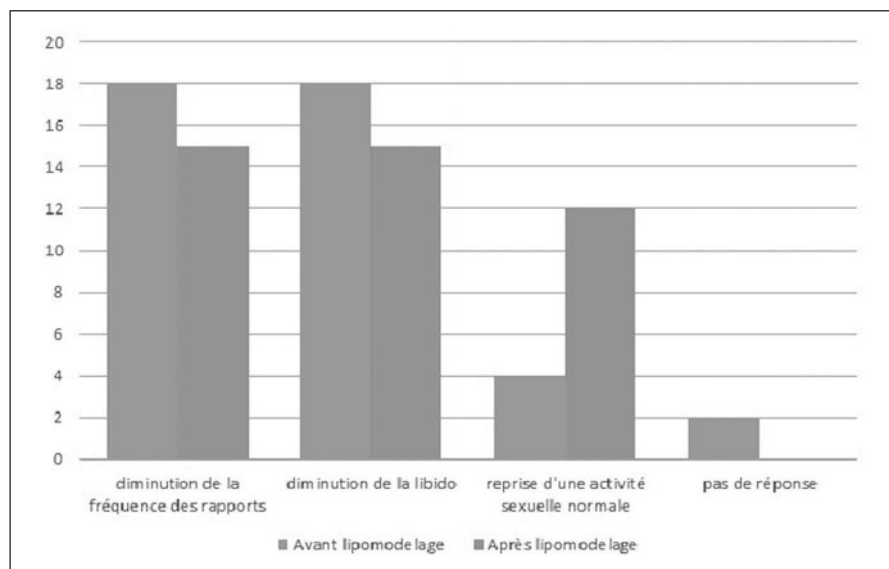


Figure 4 – Vie affective des patients.

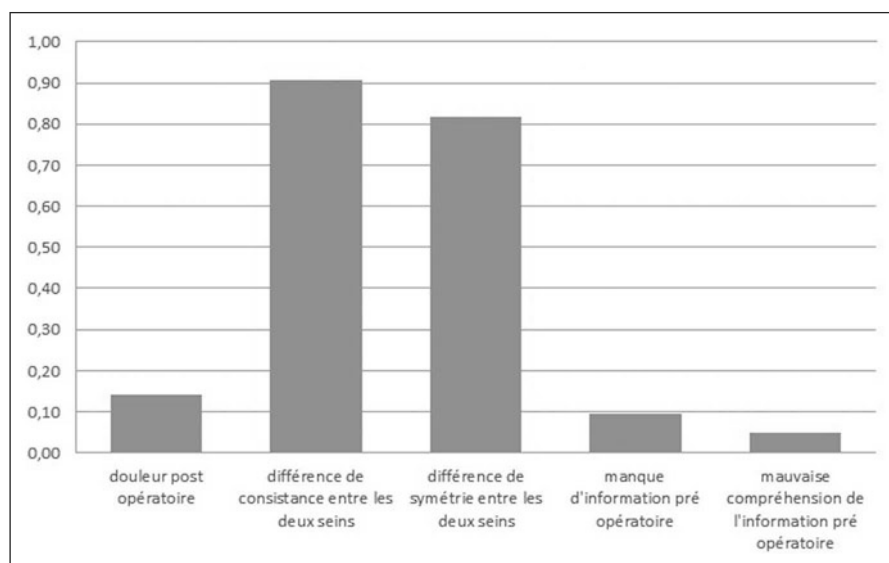


Figure 5 – Cause de déception des patients après lipomodelage.

Références

1. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB *et al.* (2011) The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofiling in breast cancer patients: a multi center study : Milan- Paris- Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast reconstr Surg* 128: 341-6
2. Schultz I, Lindegren A, Wickman M (2012) Improved shape and consistency after lipofiling of the breast: Patient's evaluation of the outcome. *J Plast Surg Hand Surg* 46: 85-90
3. Dejode M, Bordes V, Jaffre I *et al.* (2011) Oncologic, functional, and aesthetics results ; evaluation of the quality of life after latissimus dorsi flap breast reconstruction. About a retrospective series of 450 patients. *Ann Chir Plast* 56: 207-15

4

Le cancer du sein chez l'homme Approche épidémiologique, diagnostique et thérapeutique : étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas

A.-S. Oger^{*1}, M. Boukerrou², L. Campion¹, E. Rousseau³, J.-F. Le Brun¹,
E. Bussi res⁴ et J.-M. Classe¹

Objectifs

Analyser les caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques de 95 hommes pris en charge pour un cancer du sein entre 2000 et 2010 dans 4 centres hospitaliers et déterminer des facteurs prédictifs de mauvais pronostic, afin d'améliorer la prise en charge.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude multicentrique et rétrospective. L'analyse des dossiers cliniques de cette série, s'est effectuée sur différentes structures hospitalières, regroupant le Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR), le Centre Hospitalier de Dax, l'Institut Bergonié (Centre de Lutte Contre le Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest) et le Centre René Gauducheau (Institut de Cancérologie de l'Ouest). Tous les carcinomes *in situ* ou infiltrants du sein, survenus chez des patients de sexe masculin, ont été inclus. Les patients adressés pour une prise en charge secondaire ou pour un type histologique de tumeur rare tel que le lymphome ont été exclus. Une analyse des caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques a été réalisée. Les analyses statistiques de notre étude ont porté sur les survies globale et spécifique des patients selon la méthode de Kaplan-Meier, permettant ainsi de rechercher des facteurs prédictifs de mauvais pronostic.

* Auteur correspondant

1 ICO, 44805 Saint-Herblain Cedex, France

2 CHR de la Réunion, Groupe Hospitalier Sud Réunion BP 350, 97448 Saint-Pierre Cedex, La Réunion

3 Centre Hospitalier de Dax, 40107 Dax, France

4 Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

Résultats (tableau I et figure 1)

L'âge moyen était de 65 ans. Nous avons retrouvé des antécédents familiaux de cancer du sein chez 18 patients (19 %), dont la plupart étaient des antécédents au 1^{er} degré (14 %). L'IMC a pu être calculé chez 69 patients, 37 % d'entre eux présentaient un surpoids (25 %) ou une obésité (12 %). La maladie s'est révélée, dans 88 % des cas (84), sous forme d'une tumeur palpable, avec une localisation centrale dans 77 % des cas (73). La taille clinique moyenne des nodules était de 26,29 mm. Sur 90 patients, aucun ne présentait une lésion non palpable T0, 42 (44 %) une tumeur T1, 36 (38 %) une tumeur T2, 3 (3 %) une tumeur T3, et enfin 9 (10 %) une tumeur T4. La maladie était d'emblée métastatique au moment du diagnostic chez 2 malades (2 %). Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant, il était retrouvé chez 83 patients (87 %). Au contraire du carcinome lobulaire retrouvé chez seulement 2 patients (2 %). Le grade était précisé dans 94 cas, avec une proportion respective pour les grades I, II et III de 27 % (26), 53 % (50) et 19 % (18). Parmi les 90 gestes ganglionnaires réalisés, une proportion identique de patients avec ou sans envahissement ganglionnaire était retrouvée (45 cas). Chez les patients N+, une rupture capsulaire était observée dans 29 % des cas (13). Une positivité des récepteurs avait été constatée, aux œstrogènes dans 95 % des cas et à la progestérone dans 83 % des cas. La surexpression de l'HER2 s'était avérée présente chez 7 % des patients chez qui elle avait été recherchée, soit 66 patients sur 95. Sur l'ensemble des patients, 93 soit 98 % avaient bénéficié d'une mastectomie. Sur l'ensemble des mastectomies, 83 étaient associées à un curage axillaire (89 %), 5 étaient associées à une recherche de ganglion sentinelle seule (5 %), 2 associaient une recherche du ganglion sentinelle et un curage axillaire (2 %), et enfin 3 patients n'avaient bénéficié que d'une mastectomie simple (3 %). L'irradiation complémentaire était pratiquée chez 75 % des patients et la chimiothérapie chez 37 % des patients. La survie globale était de 79,2 % à 5 ans et 70,8 % à 10 ans. L'âge, la taille histologique tumorale et la rupture capsulaire sont des facteurs qui influencent de manière significative les survies globales et spécifiques.

Discussion et conclusion

Le cancer du sein chez l'homme est une pathologie différente du cancer du sein chez la femme. Le diagnostic est en général fait à des stades plus avancés, et la taille tumorale est souvent supérieure. Les caractéristiques histologiques diffèrent également. Pourtant, le traitement reste quasiment identique.

Références bibliographiques

Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F *et al.* (2009) Male breast cancer: a review. *Bull Cancer* 96: 181-9
 Korde LA, Zujewski JA, Kamin L *et al.* (2010) Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 28: 2114-22

Goss PE, Reid C, Pintilie M *et al.* (1999) Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 85: 629-39

Tunon de Lara C, Goudy G, Macgrogan G *et al.* (2008) Male breast cancer: a review of 52 cases collected at the Institute Bergonié (Bordeaux, France) from 1980 to 2004. *Gynecol Obstet Fertil* 36: 386-94

Tableau I et Figure 1. Le cancer du sein chez l'homme.

N = 95	
Âge moyen (ans)	65 (36-87)
Antécédent PGM	15 (16 %)
CP associé	10 (11 %)
Antécédent fx	18 (19 %)
IMC (69/95) :	
< 25	34 (36 %)
25-30	24 (25 %)
> 30	11 (12 %)
Signe d'appel :	
Nodule	84 (88 %)
Rétraction isolée	7 (7 %)
Écoulement isolé	3 (3 %)
Ulcération isolée	1 (1 %)
cTNM :	
T0	0
T1	42 (44 %)
T2	36 (38 %)
T3	3 (3 %)
T4	9 (10 %)
NP	5 (5 %)
N0	69 (73 %)
N1	21 (22 %)
NP	5 (5 %)
M0	93 (98 %)
M1	2 (2 %)

N = 95	
Type histologique :	
CCI	83 (87%)
CP	9 (10%)
CLI	2 (2%)
CCIS	1 (1%)
Statut ganglionnaire :	
N+	45 (47%)
N-	45 (47%)
NP	5 (5%)
Récepteurs hormonaux	
RE+	90/93 (95%)
RP+	79/90 (83%)
HER2	7/66 (7%)
Traitement	
Mastectomie	93 (98%)
Radiothérapie	71/93 (75%)
Chimiothérapie	35 (37%)
Hormonothérapie	87 (92%)

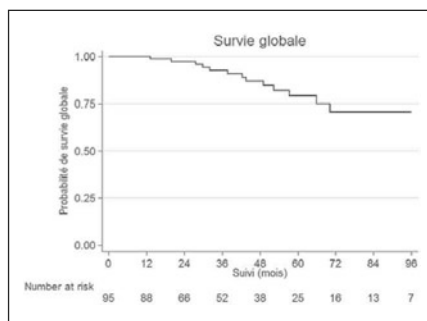
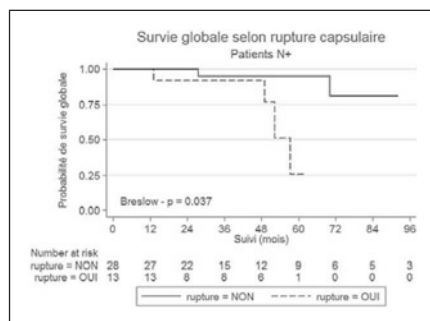
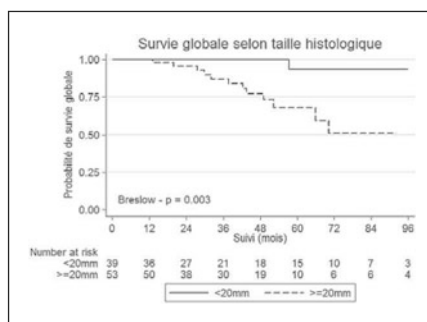
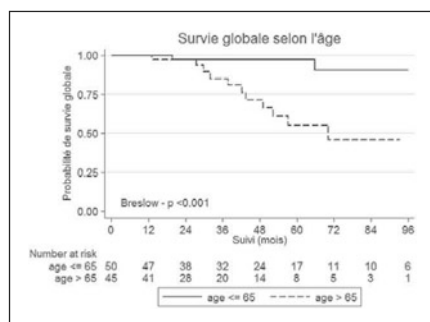
PGM : pathologie génitomammaire ; CP : cancer de prostate ; fx : familiaux ; NP : non précisé ;
 CCI : carcinome canalaire infiltrant ; CP : carcinome papillaire ; CLI : carcinome lobulaire infiltrant ;
 CCIS : carcinome canalaire in situ ; RE : récepteurs aux œstrogène ; RP : récepteurs à la progestérone

	Pas de radiothérapie	radiothérapie
Statut ganglionnaire : N+	3 (3 %)	41 (43 %)
Taille tumorale : > 2 cm	6 (6 %)	34 (36 %)
Âge : ≤ 40 ans	1 (1 %)	0
Grade : III	1 (1 %)	17 (19 %)
Taille TNM : T4	3 (3 %)	28 (29 %)
Emboles : +	1 (1 %)	23 (24 %)

	Pas de chimiothérapie	chimiothérapie
Statut ganglionnaire : N+	19 (20 %)	26 (27 %)
Taille tumorale : > 2 cm	19 (20 %)	21 (22 %)
Âge : ≤ 40 ans	1 (1 %)	0
Grade : III	9 (10 %)	9 (10 %)
Taille TNM : T4	13 (14 %)	17 (19 %)
Emboles : +	14 (15 %)	11 (12 %)
Statut Hormonal : RH- RH dissociés	1 (1 %) 7 (7 %)	0 5 (5 %)

NPI	Pas de chimiothérapie	chimiothérapie
NPI < 3,4	26 (27 %)	6 (6 %)
NPI entre 3,4 et 5,4	27 (28 %)	18 (19 %)
NPI > 5,4	3 (3 %)	11 (12 %)

	Homme	Femme
Épidémiologie	1 %	23 %
Âge	67 ans (1 pic)	62 ans (2 pics)
Hyperœstrogénie	++	++
Facteurs génétiques	BRCA2 et Klinefelter	BRCA1 et BRCA2
Taille	Souvent > 20 mm (9,8 % de 1 cm)	20 % de 1 cm
Mammographie/ Échographie	Aide au diagnostic	Dépistage et aide au diagnostic
Histologie	1 ^{er} CCI, 2 ^e CP RH+ (90 %) HER2 faible	1 ^{er} CCI, 2 ^e CLI RH+ (77 %) HER2+
Chirurgie	Mastectomie Curage	Tumorectomie Gas
Radiothérapie	+++	++
Chimiothérapie	Peu étudiée	++
Hormonothérapie	+++	++



5

Bilan initial dans le cancer du sein infiltrant : ce que le pathologiste peut vous dire

E. Russ*, J. Duclos, B. Loridon, H. Kafé et C. Riopel

Sujet de l'étude

En rédigeant son compte rendu, il est important que le pathologiste mentionne la représentativité des microprélèvements, notamment pour les carcinomes infiltrants.

Objectifs

Rédiger des comptes rendus fiches standardisés (CRFS) pour les biopsies mammaires et mentionner la taille des prélèvements et la taille du carcinome infiltrant sur chacun d'entre eux.

Méthode utilisée

De septembre 2011 à avril 2012, parmi les 2 781 microprélèvements adressés dans notre centre, l'un des pathologistes a rédigé 570 CRFS de microbiopsies.

Résultats

Le CRFS collige les données transmises par le radiologue : la latéralité et le(s) quadrant(s), le type de biopsie (Gauge), et la classification Bi-Rads. Le corps du texte est présenté sous la forme d'un tableau précisant le nombre de biopsies, leur taille et la longueur du cancer infiltrant sur chaque biopsie. Parmi les 570 microbiopsies, 221 concernaient un carcinome infiltrant.

Nous avons essayé de transmettre aux équipes médico-chirurgicales un compte rendu très structuré, délivrant un maximum de données très précises notamment

* Auteur correspondant

Centre de Pathologie-Passy, 19, rue de Passy, 75016 Paris, France

sur la représentativité des prélèvements qui nous sont adressés. Ainsi, l'évaluation des facteurs histopronostiques est possible et fiable, notamment des récepteurs hormonaux, mais également du statut HER2 et du Ki-67.

Le Collège des Pathologistes Américains (CAP) recommande l'évaluation des récepteurs hormonaux sur les biopsies et non les pièces opératoires, en raison du meilleur contrôle du temps d'ischémie froide [1]. Encore faut-il disposer de prélèvements représentatifs.

Conclusion

La rédaction de CRFS en pathologie mammaire très précis et structurés incluant la représentativité des microprélèvements devrait se généraliser.

Référence

1. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME *et al.* (2010) Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunochemistry assays. Arch Pathol Lab Med 134: 930-5

6

Contribution de 100 000 images aux études du microendoscope à fibre optique

N. Liu¹, Y.J. Li², K.R. Wang¹, S.R. Yao³, C.X. Zhang^{*1} et Z.L. Xu^{*1}

Sujet de l'étude

23 800 cas d'examens microendoscopiques indiquent l'importance de l'envasement du lait au cours du déclenchement et du développement des maladies du sein. Les études du moulage montrent que le système entier des canaux galactophores possède au maximum 19 degrés de ramifications successifs et que le niveau de la dilatation de canaux détermine probablement l'existence de l'évasement du lait. La détection des récepteurs d'hormone du lait accumulé dans les canaux galactophores montre la relation entre l'estrogène et la cause de l'ulcération aphteuse récurrente (RAU). Le lavage par le microendoscope à fibre optique a une bonne fonction de traitement de l'évasement du lait sans traumatisme. La culture de microbes montre le sens de l'examen de la valeur de PH et les anticorps dans le liquide à l'intérieur du canal galactophore.

Objectifs

1. Démonstration de l'importance de l'envasement du lait par l'analyse de 23 800 cas d'examens microendoscopiques [1].
2. Démonstration du changement des caractéristiques microendoscopiques dû à la mastite oblitérante de canaux galactophores suscitées.
3. Présentation d'examen microendoscopique et d'étude du liquide intra-galactophorique.
4. L'expression d'ER et de PR dans le liquide à l'intérieur de canal galactophore montre l'écoulement périodique du lait mamelonnaire accompagné de la RAU.

* Auteurs correspondants.

1 Service de gynécologie et obstétrique, le 3e centre hospitalier, JiLin Université, Chine

2 Service d'anatomie, le 3^e centre hospitalier, JiLin Université, Chine

3 Technicien supérieur de laboratoire d'anatomie, Département de médecine générale, JiLin Université, Changchun, JiLin Province, Chine

Méthodes

1. Par l'analyse de 23 800 cas d'examens microendoscopiques, on démontre l'importance de l'évasement du lait sur le déclenchement et le développement des maladies du sein, effectue l'analyse comparative des nouveaux résultats microendoscopiques après le traitement de rinçage.
2. On crée le moulage des échantillons des seins ablatés des adultes féminins, on observe et on mesure ces échantillons, on recherche la corrélation entre la sévérité de l'évasement du lait et les ramifications des canaux galactophores.
3. On étudie 200 cas de culture des microbes dans le liquide à l'intérieur de canal galactophore, analyse le diagnostic et le traitement visé aux maladies infectieuses du sein.

Résultats

Les résultats d'examens microendoscopiques de 23 800 cas ont montré que l'évasement du lait occupait près de la moitié des maladies dans le canal galactophore. L'analyse pathologique de 849 cas a montré que ces patientes avaient l'hyperplasie de niveau variable de l'épithélium glandulaire, des lobes et de la substance intercellulaire, dans plus de la moitié des cas [2, 3]. Le taux d'amélioration était de 92 % après le traitement du rinçage.

Les résultats d'injection des canaux galactophores montrent que chaque canal galactophore apparaît comme un arbre aux branches régulièrement distribuées. Le gros canal lactifère est la branche de 1^{er} degré et le système entier possède de 14 à 19 degrés de ramifications successifs (fig. 1). Le type Y (à 2 branches) est le type dominant et on a trouvé des ramifications à 6 branches au maximum (fig. 2). La présente étude a montré qu'il n'y a pas d'anastomoses entre les branches des canaux, elle a donc établi que des cellules cancéreuses à l'intérieur d'un canal ne se transplantent pas à d'autres lobes mammaires pendant l'examen par le microendoscope à fibre optique et le lavage.

Les expressions des cellules exfoliées ER-PR ($p < 0,05$) dans le liquide du canal galactophore normal ont une différence évidente avec celles d'une maladie bénigne du sein ; le nombre de cellules est proportionnel à la sévérité de l'évasement du lait.

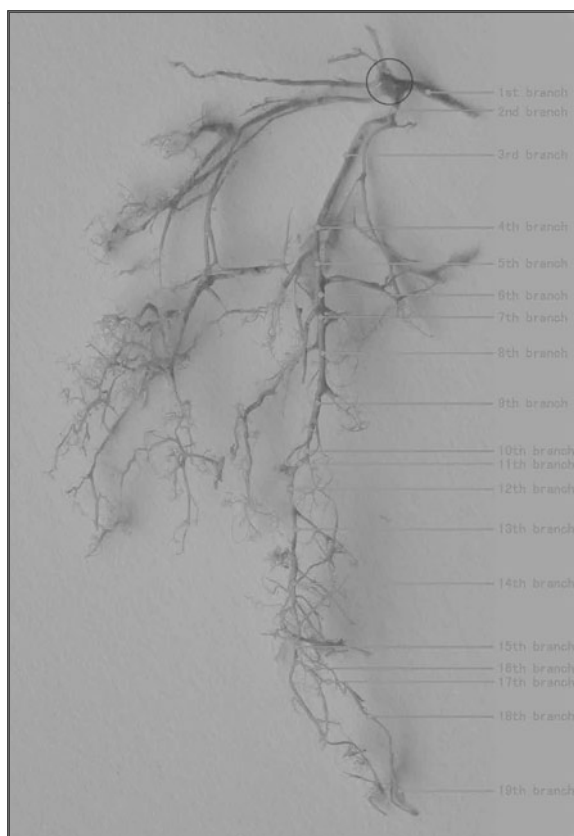


Figure 1 – Morphologie A du système de canaux galactophores : le cercle indique un type à 5 branches ; les lignes indiquent le galactophore principal, en tant que 1^{re} branche, qui se divise progressivement jusqu'en 19 degrés successifs de branches au maximum.

Conclusions

1. L'évasement du lait est un facteur important de la suscitation de l'hyperplasie épithéliale jusqu'à la neuromatose au niveau de canal galactophore. La patiente ayant cette maladie a le degré le plus élevé de ramification de canaux galactophores, ceci a une relation étroite avec l'anomalie congénitale et acquise du mamelon. Le lavage par le microendoscope à fibre optique a une bonne fonction de traitement de l'évasement du lait sans traumatisme.

2. Les études du moulage ont montré que le système entier de canaux galactophore possède au maximum 19 degrés de ramifications successifs et le niveau de la dilatation de canaux détermine probablement l'existence de l'évasement du lait.
3. La culture des microbes dans le liquide à l'intérieur du canal galactophore aide au diagnostic définitif de la mastite mammaire et la qualification de la fluxion du sein.

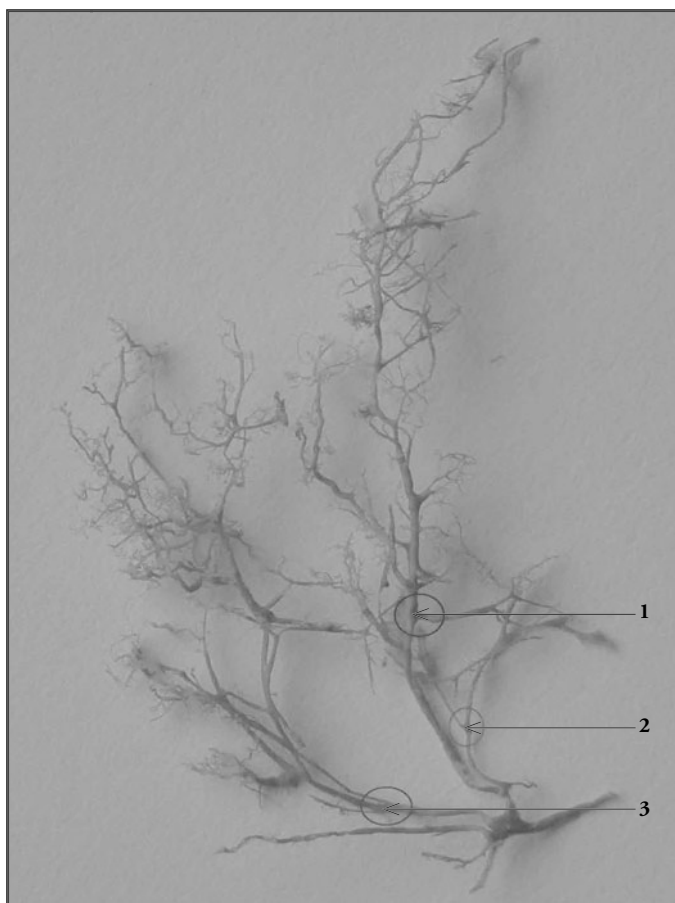


Figure 2 – Morphologie B du système de canaux galactophores. 1 et 2 : type à 2 branches ; 3 : type à 3 branches.

Références

1. Rusby JE, Brachtel EF, Michaelson JS *et al.* (2007) Breast duct anatomy in the human nipple: three-dimensional patterns and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 106: 171-9
2. Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S *et al.* (2002) Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. *Surgery* 132: 582-7
3. Naylor MJ, Oakes SR, Gardiner Garden M *et al.* (2005) Transcriptional changes underlying the secretory activation phase of mammary gland development. *Mol Endocrinol* 19: 1868-83

7

Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans

F. Mambourg*, J. Robays, C. Camberlin, J. Vlayen et J. Gailly

Sujet de l'étude

Ce rapport étudie les aspects cliniques du dépistage régulier par mammographie des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans.

Objectif

Une revue de littérature et une simulation des effets du dépistage sur base des données belges ont été réalisées pour répondre à la question : « Compte tenu de la balance bénéfices-risques, faut-il recommander le dépistage par mammographie des femmes de 40 à 49 ans ? » L'ensemble du travail a été commenté par un groupe multidisciplinaire d'experts externes belges et soumis *in fine* pour validation à 4 experts internationaux. La recherche de données probantes a été réalisée dans les bases bibliographiques Medline, Embase, la Cochrane Library. Après appréciation de leur qualité globale, 9 publications ont été retenues et 14 exclues. Ensuite, les effets positifs (diminution de mortalité et/ou de morbidité) et négatifs (faux positifs, examens complémentaires, risque de cancer radio-induit, diagnostic et traitements excédentaires) du dépistage ont été décrits et quantifiés pour la Belgique.

Résultats

- Diminution de la mortalité et/ou de morbidité :

Deux méta-analyses de bonne qualité [1, 2] évaluent la réduction relative de la mortalité spécifique après 11 à 20 ans de suivi à 15 % (RR 0,85 [0,75- 0,96]) [2] et à 16 % (RR 0,84 [0,73- 0,96]) (résultat significatif) après 13 ans de suivi [1].

* Auteur correspondant

Centre fédéral d'expertise des Soins de Santé (KCE), 1000 Bruxelles, Belgique

Il n'est pas possible de conclure en ce qui concerne la réduction de la mortalité totale, vu la petite taille des échantillons. Les effets du dépistage sur la morbidité liée au cancer n'ont pas été rapportés.

- Faux positifs et examens complémentaires :

La probabilité d'avoir un résultat faussement positif est de 9,78 % par session de dépistage, celle de subir un examen d'imagerie complémentaire est de 8,66 %, et celle de subir une biopsie est de 0,3 % [2].

- Risque de cancer radio-induit :

Le pouvoir oncogène des radiations n'est plus discutable. La quantification du risque varie grandement. Selon l'AETMIS (Canada), on peut s'attendre à une moyenne de 4,1 décès supplémentaires induits par les radiations par 10 000 femmes participant à un dépistage annuel de 40 ans à 49 ans [3].

- Diagnostics et traitements excédentaires :

Le pourcentage de surdiagnostic varie de moins de 1 % à 30 %, la plupart des estimations se trouvant entre 1 et 10 % [2]. Les cancers non évolutifs les plus fréquents sont les carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS). Ceux-ci représentent 28 % des cancers dépistés chez les femmes entre 40 et 49 ans aux États-Unis. Au Royaume-Uni et aux États-Unis, le nombre total de cas de CCIS traités par mastectomies a augmenté en nombre absolu. Cette augmentation est également rapportée chez les femmes jeunes.

- Quantification pour la Belgique :

Sur la base des estimations brutes disponibles pour la Belgique et des données issues de la littérature, on estime que pour épargner 3 (de 1 à 6) décès, il est nécessaire de proposer le dépistage annuel à 100 000 femmes, de réaliser 45 000 mammographies, 2 080 biopsies (à l'aiguille ou par incision) suivies de 20 à 100 mastectomies partielles ou totales. Par ailleurs, ce dépistage pourrait occasionner 2 décès et 5 cancers supplémentaires dus aux radiations mais ces estimations ne reposent pas sur des certitudes.

Conclusion

Les estimations issues des données probantes et des données belges font apparaître que les effets négatifs du dépistage sont considérables comparés à un bénéfice net assez faible en termes de mortalité. En conséquence, les experts belges ne

recommandent pas le dépistage systématique par mammographie des femmes âgées de 40 à 49 ans.

Références

1. Götzsche PC, Nielsen M (2009) Screening for breast cancer with mammography. CDSR. 4: CD001877
2. Nelson HD, Tyne K, Naik A *et al.* (2009) Screening for breast cancer: an update for the U.S. preventive services task force. *AIM* 151: 727-37
3. Deck W (2009) Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour. Report. Québec, AETMIS 5: 8

8

Capitonnage de la loge de mastectomie *versus* pose de drain dans la prévention de la formation des séromes

L. Ouldamer^{1,2,3*}, A. Trefoux-Bourdet^{1,3}, A. Caille^{3,4} et G. Body^{1,3}

État des lieux

Les séromes sont une complication de survenue fréquente après mammectomie, ils sont dus aux lésions des canaux lymphatiques provoquées par la dissection étendue nécessaire à la réalisation de la mammectomie entraînant la création d'un « espace mort ». Ces séromes sont responsables de plusieurs problèmes : l'accumulation de la lymphe tend les tissus, entraînant gêne fonctionnelle, douleur, prolongation de la durée d'hospitalisation et retard à l'instauration des traitements adjuvants. Certaines patientes vont voir leurs séromes se reconstituer nécessitant des aspirations itératives, parfois sur plusieurs mois. Dans de rares cas, une coque fibreuse se constitue autour du sérome et requiert une intervention chirurgicale pour sa résection.

Le plus couramment utilisé reste le drainage aspiratif bien qu'il n'y ait aucune évidence sur la réduction significative du nombre de lymphocèles avec la mise en place des drains. Leur présence est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation puisque les patientes sont souvent hospitalisées jusqu'à leur ablation. Les facteurs de genèse des séromes, quels qu'ils soient, doivent être encore présents à l'ablation des drains. Plusieurs autres techniques ont été proposées pour prévenir la survenue de séromes : fixation des lambeaux cutanés par des techniques diverses, l'usage de tétracycline, fibrine, thrombine et colle. Se basant sur les données de la littérature et sur notre propre expérience, nous proposons le capitonnage comme technique pouvant réduire de façon significative, l'incidence des séromes et leurs

* Auteur correspondant

1 Département de gynécologie, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, 37044 Tours, France

2 Unité INSERM U1069, 37044 Tours, France

3 Faculté de médecine François Rabelais, 37041 Tours, France

4 Unité INSERM CIC 202, 37041 Tours, France

complications inhérentes. Cette technique permet la restauration de l'intégrité tissulaire en « éliminant » l'espace mort.

Objectifs

Examiner l'influence du capitonnage de la loge de mastectomie sur la survenue de séromes postopératoires.

Patientes et méthodes

La cohorte de l'étude est constituée par toutes les patientes prises en charge par mastectomie pour un cancer du sein, dans notre établissement entre décembre 2009 et avril 2012. Seules les patientes de deux opérateurs ont été incluses, subdivisées pour les analyses en deux groupes : capitonnage (groupe 1) et drainage (groupe 2).

Ont été recueillies les données cliniques, chirurgicales, les données pathologiques, ainsi que les traitements adjuvants et les complications.

Résultats

Le capitonnage de la loge de mastectomie réduit l'apparition de sérome postopératoire (OR = 0,24 ; IC95 % [0,09-0,60] ; $p < 0,001$). La durée opératoire est rallongée d'environ 15 minutes dans le groupe capitonnage. Les douleurs postopératoires ne sont pas modifiées par le capitonnage en postopératoire immédiat ; et diminuées à j15-21 ($p = 0,002$). La durée d'hospitalisation tend à être plus courte ($4,24 \pm 1,84$ jours contre $5,28 \pm 1,37$ jours $p = 0,003$).

Discussion et conclusion

Notre travail nous a permis de démontrer un bénéfice à la réalisation du capitonnage de la loge de mastectomie tant sur l'incidence de survenue des séromes que sur la durée d'hospitalisation, sans augmentation des douleurs postopératoires.

Références bibliographiques

Dancey AL, Cheema M, Thomas SS (2010) A prospective randomized trial of the efficacy of marginal quilting sutures and fibrin sealant in reducing the incidence of seromas in the extended latissimus dorsi donor site. *Plast Reconstr Surg* 125: 1309–17

Gisquet H, Delay E, Paradol PO, Toussoun G, Delaporte T, Perol D (2010) Prevention of seroma by quilting suture after harvesting latissimus dorsi flap. The « Chippendale » technic. *Ann Chir Plast Esthet* 55: 97–103

McCarthy C, Lennox P, Germann E, Clugston P (2005) Use of abdominal quilting sutures for seroma prevention in TRAM flap reconstruction: a prospective, controlled trial. *Ann Plast Surg* 54: 361–4

Ouldamer L, Trefoux-Bourdet A, Duquesne M, Body G (2011) How I do ... quilting suture of dead space after mastectomy. *Gynecol Obstet Fertil* 39: 663–4

9

Reconstruction mammaire par lambeau myocutané du grand dorsal : vécu et qualité de vie des patientes après reconstruction immédiate ou différée

N. Thebault*¹ et C. Bendavid-Athias²

Sujet de l'étude

Étude du vécu et de la qualité de vie des patientes après reconstruction mammaire immédiate (RMI) ou différée (RMD) par lambeau myocutané du grand dorsal.

Matériels et méthodes

Nous avons analysé de façon rétrospective les dossiers des patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire immédiate ou différée par lambeau musculocutané du grand dorsal au Centre Eugène Marquis sur une période de 15 mois. Les données recueillies ont concerné les caractéristiques de la population, les données histologiques et celles concernant l'intervention chirurgicale, les complications éventuelles, l'évaluation et le traitement de la douleur postopératoire immédiate et des douleurs chroniques, la satisfaction des patientes et leur qualité de vie.

Résultats

Nos observations vont sur certains points dans le même sens que la plupart des séries publiées [1, 2], avec de très bons résultats esthétiques objectifs et subjectifs (58 à 84 %) (fig. 1), de bons scores de qualité de vie (7/10) et des patientes très satisfaites (75 %). En revanche, bien que la RM améliore nettement les scores de qualité de vie, aucune supériorité de la RMI ou de la RMD n'a pu être mise en évidence. Nous n'avons pas non plus retrouvé de différence entre les groupes RMI et RMD, tant en termes de douleurs que de satisfaction.

* Auteur correspondant

1 Service de gynécologie, CH René Pléven, 22101 Dinan, France

2 CRLCC Eugène Marquis, 35042 Rennes Cedex, France

Conclusion

Notre étude suggère la nécessité de porter une attention particulière à l'évaluation préopératoire [2] des patientes candidates à une RM, afin d'une part de définir leurs motivations [3] et d'éviter des attentes irréalistes [4] ; et d'autre part de dépister et traiter une anxiété importante ou un syndrome douloureux chronique pré-existant qui pourraient générer une majoration du vécu douloureux postopératoire. De surcroît, si des progrès ont été faits dans l'antalgie postopératoire, ceux-ci restent insuffisants et mériteraient d'être approfondis.

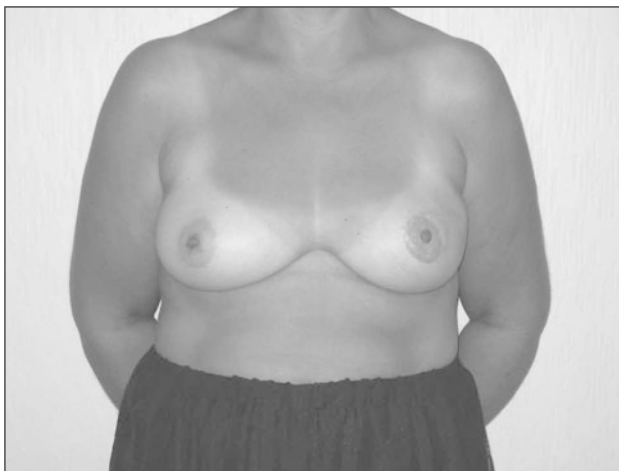


Figure 1 – Aspect final d'une RMI gauche par lambeau de grand dorsal, après reconstruction du mamelon et tatouage de l'aréole. Pas de geste de symétrisation controlatérale.

Références

1. De Gournay E, Bonnetain F, Tixier H *et al.* (2010) Evaluation of quality of life after breast reconstruction using an autologous latissimus dorsi myocutaneous flap. *Eur J Surg Oncol* 36: 520-7
2. Potter S, Thomson HJ, Greenwood RJ *et al.* (2009) Health-related quality of life assessment after breast reconstruction. *Br J Surg* 96: 613-20
3. Roth RS, Lowery JC, Davis J, Wilkins EG (2005) Quality of life and affective distress in women seeking immediate versus delayed breast reconstruction after mastectomy for breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 116: 993-1002; discussion 1003-5
4. Baas C, Mathelin C (2008) Les reconstructions mammaires : enjeux médicaux et psychologiques. *Psycho-Oncologie* 2: 71-6

10

L'analyse histologique systématique de 1 097 implants mammaires Poly Implant Prothèse

E. Russ*, B. Loridon et H. Kafé

Sujet

Les prothèses mammaires PIP (Poly Implant Prothèse) ont été fabriquées avec un silicone qui n'était pas destiné à un usage médical. Ce silicone est à l'origine de ruptures plus fréquentes des implants, observées dans 15 % des cas, mais également de coques et de lésions de siliconome. Bien que l'avis argumenté des experts considère « qu'il n'existe pas de donnée à ce jour pour conclure à un sur-risque des lymphomes anaplasiques à grandes cellules ou d'adénocarcinome du sein spécifiques à la prothèse PIP en comparaison aux autres implants », une analyse histologique des biopsies de capsule et des pièces de capsulectomie est systématiquement effectuée depuis la parution du décret du 23 décembre 2011. Début juin 2012, 8 000 prothèses PIP avaient déjà été explantées en France.

Objectifs

Colliger l'analyse histologique des pièces opératoires provenant de prothèses PIP dans notre laboratoire à la recherche de lésions néoplasiques depuis la parution du décret.

Méthode utilisée

De janvier 2012 à fin mai 2012, notre Centre a reçu 1 097 pièces opératoires provenant d'implants PIP. Il s'agissait essentiellement de biopsies systématiques de la capsule et de capsulectomies. Les prélèvements mesuraient de 0,3 cm à 8 cm. Compte tenu de la taille moyenne des prélèvements mesurant 1,5 cm,

* Auteur correspondant

1 Centre de Pathologie Passy, 19, rue de Passy, 75016 Paris, France

ils étaient inclus en totalité dans 80 % des cas. Parmi les 1 097 prélèvements, 1 012 provenaient d'implants bilatéraux chez 506 patientes et 85 correspondaient à des patientes ayant bénéficié d'une oncoplastie unilatérale, soit au total 591 patientes. Nous avons également reçu 31 liquides de ponction correspondant à des épanchements périprothétiques et 30 ganglions lymphatiques axillaires pour siliconome, chez 26 patientes de l'étude.

Résultats

Sur chaque biopsie de capsule, capsulectomie, liquide et ganglion axillaire, il a été retrouvé des lésions de siliconome parfois *a minima* et en l'absence de coque.

Une seule tumeur maligne a été diagnostiquée, correspondant à la récurrence d'un carcinome canalaire infiltrant survenu 5 ans après la première tumeur infiltrante chez une patiente porteuse d'implants PIP bilatéraux.

Conclusion

Notre étude a porté sur une grande série de prélèvements correspondant à 1 097 implants PIP, soit un peu moins de 14 % des prothèses PIP explantées en France début juin 2012. Elle rejoint l'avis des experts puisqu'elle relate l'existence d'une unique tumeur maligne correspondant à la récurrence d'un carcinome infiltrant et l'absence de lymphome. À noter la présence constante de lésions de siliconome dans la capsule, l'épanchement et/ou le ganglion.

11

Étude descriptive de patientes longues répondeuses au bevacizumab associé à une chimiothérapie en 1^{re} ligne d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif

M. Saghatchian¹, C. Levy², C. Villanueva³, J. Fleury⁴, V. Diéras⁵,
A. Mercier Blas⁶, H. Simon⁷, C. Le Maignan⁸, K. Joly^{*9} et E.-C. Antoine¹⁰

Contexte

Le bevacizumab (BEV) en première ligne associé au paclitaxel hebdomadaire, au docétaxel ou à une autre chimiothérapie améliore significativement la survie sans progression (SSP) dans le cancer du sein métastatique (CSM) HER2-négatif, comme l'ont montré les essais E2100 [1], AVADO [2] et RIBBON-1 [3]. Dans l'étude ATHENA [4], 21 % des patientes ont poursuivi le BEV pendant ≥ 1 an, sans nouveau signal de tolérance et avec un temps jusqu'à progression de 19,9 mois (IC à 95 % 18,9-21,8 mois). Pour mieux comprendre l'efficacité et la tolérance du traitement chez les longs répondeurs au BEV en première ligne, nous avons conduit une étude descriptive de 2 cohortes différentes de patientes atteintes d'un CSM : hormonosensible (RH+) et triple négatif (TN), traitées dans la pratique oncologique courante par au moins 1 an de BEV en première ligne.

* Auteur correspondant

1 Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

2 Centre François Baclesse, 14076 Caen, France

3 Hôpital Jean Minjot, 25030 Besançon, France

4 Pôle Santé République, 63002 Clermont-Ferrand, France

5 Institut Curie, 75005 Paris, France

6 Centre de Radiothérapie Saint-Vincent, 35760 Saint-Grégoire, France

7 Hôpital Augustin Morvan, 29200 Brest, France

8 Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

9 Laboratoire Roche SAS, 92100 Boulogne-Billancourt, France

10 Clinique Hartmann, 92200 Neuilly-Sur-Seine, France

Méthodes

L'étude prévoyait d'inclure rétrospectivement les patientes ayant reçu du BEV en première ligne (≥ 1 an) associé à une chimiothérapie dans 2 cohortes indépendantes (cancer RH+ et cancer TN) de 125 patientes chacune, avec un minimum de 80 patientes par cohorte. Les patientes en vie lors de l'inclusion étaient ensuite suivies prospectivement pendant 18 mois. Les caractéristiques clinico-pathologiques, le traitement reçu, ainsi que les données d'efficacité et de tolérance ont été recueillis.

Résultats

La cohorte TN vient de terminer son recrutement et les résultats seront présentés lors du congrès. Dans la cohorte RH+ ($n = 132$), 28,1 % des patientes avaient un intervalle libre sans maladie < 12 mois, 46,7 % avaient > 3 sites métastatiques lors du diagnostic et plus d'1/3 des patientes avait une atteinte pulmonaire et/ou hépatique. En association avec le BEV en première ligne, 93,2 % des patientes avaient reçu un taxane, 76,2 % avaient reçu une hormonothérapie d'entretien et 4,2 % une chimiothérapie d'entretien (capécitabine). La meilleure réponse obtenue en 1^{re} ligne était une réponse complète ou partielle chez 84,6 % des patientes. Avec un suivi médian de 33 mois, la SSP médiane a été de 27,4 mois (IC à 95 % [23,2-33,8]). Les données de survie globale n'étaient pas matures puisque 84,8 % des patientes étaient en vie au moment de l'inclusion. Les événements indésirables de grade 3/4 liés au BEV les plus fréquents ont été l'hypertension artérielle (7,5 %), les saignements (1,9 %), la protéinurie (1,3 %) et l'insuffisance cardiaque congestive (1,3 %).

Conclusion

En pratique oncologique courante, certaines patientes bénéficient d'un traitement prolongé par BEV associé à une chimiothérapie de 1^{re} ligne avec un contrôle durable de la maladie et sans nouveau signal de tolérance. Pour la cohorte RH+, cette étude n'a pas mis en évidence de profil particulier de patientes longues répondeuses au BEV associé à une chimiothérapie en 1^{re} ligne du cancer du sein métastatique.

Références

1. Miles DW, Chan A, Dirix LY *et al.* (2010) Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 3239-47
2. Miller K, Wang M, Gralow J *et al.* (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer *N Engl J Med* 357: 2666-76
3. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J *et al.* (2011) RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 1252-60
4. Smith I, Pierga JY, Biganzoli L *et al.* (2011) Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial. *Breast Cancer Res Treat* 130: 133-43

12

Hyperplasie canalaire atypique diagnostiquée sur macrobiopsie : à propos d'une série rétrospective au Centre Oscar Lambret de Lille

G. Rivaux^{*1}, L. Ceugnart², Y.M. Robin³, J. Bonneterre¹ et M.-P. Chauvet¹

Introduction

L'hyperplasie canalaire atypique (HCA), lésion frontière du sein, se définit par des caractéristiques cyto-architecturales histologiques proches du carcinome canalaire *in situ* (CCIS) de bas grade. Dans la littérature, en cas de diagnostic par macrobiopsie, le taux de sous-estimation varie de 4 à 37 % selon les études [1, 2]. L'objectif de notre travail est de déterminer le taux de sous-estimation de ces lésions d'HCA dans notre centre et d'évaluer la pertinence chirurgicale systématique de ces lésions en fonction de l'étude des différentes variables cliniques et radiologiques.

Matériels et méthodes

Entre janvier 2003 et décembre 2010, 3 159 procédures de macrobiopsie par Mammotome[®] ont été réalisées dans notre centre. Elles ont permis l'identification de 320 patientes porteuses d'une lésion d'HCA isolée ou associée à d'autres lésions frontières : néoplasies lobulaires et métaplasies canalaire atypiques. 298 patientes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale complémentaire soit 93,1 % et 22 patientes ont été surveillées.

* Auteur correspondant

1 Département de sénologie, Centre Oscar Lambret, BP 307, 59020 Lille Cedex, France

2 Département d'imagerie, Centre Oscar Lambret, BP 307, 59020 Lille Cedex, France

3 Département d'anatomopathologie, Centre Oscar Lambret, BP 307, 59020 Lille Cedex, France

Résultats

Il s'agit d'une population de femmes âgées en moyenne de 54,1 ans ($\pm 8,5$ ans). Parmi les 298 patientes opérées, on dénombre 246 lésions considérées comme bénignes, isolées, ou frontières, 38 cas de carcinome canalaire *in situ*, 9 cas de carcinome canalaire invasif et 5 cas de carcinome lobulaire invasif. Notre taux de sous-estimation est de 17,5 %, concordant aux diverses données de la littérature [3, 4]. Nous avons constaté que les lésions de CCIS de grade 1 ou 2 représentaient 67,3 % de ces cas de sous-estimation. Concernant l'étude des variables prédictives de la malignité cliniques et radiologiques, nous avons retrouvé les antécédents contralatéraux de carcinome mammaire ($p = 0,014$) et la classification ACR 5 ($p = 0,028$) qui apparaissaient significativement plus élevées dans le groupe de patientes sous-estimées. L'analyse des autres variables tels que l'exérèse complète en macrobiopsie, le nombre de carottes avec ou sans microcalcifications ou bien la taille de la lésion initiale n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes. Il n'a donc pas été possible de définir un sous-groupe cohérent de patientes à moindre risque de sous-estimation. Parmi les 22 patientes surveillées, aucun cancer n'a été mis en évidence pour un recul de 2,77 ans.

Conclusion

La prise en charge de ce type de lésion frontière qu'est l'HCA nécessite un traitement chirurgical quelles que soient les caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques dans les limites de nos connaissances actuelles.

Références

1. Gal-Gombos EC, Esserman LE, Recine MA, Poppiti RJ Jr. (2002) Large-needle core biopsy in atypical intraductal epithelial hyperplasia including immunohistochemical expression of high molecular weight cytokeratin: analysis of results of a single institution. *Breast J* 8: 269-74
2. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL (2001) Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 25: 1017-21
3. Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM (2002) Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology* 224: 548-54
4. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N *et al.* (2008) Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 196: 339-45

13

Expérience d'une unité de chirurgie reconstructrice pour les résections pariétales étendues en chirurgie carcinologique mammaire

R. Bosc^{*1}, V. Bigorie¹, C. Lepage¹ et Y. Belkacemi²

Sujet

Les résections de la paroi thoracique pour cancer du sein impliquent parfois une exérèse des tissus mous et de la structure squelettique. Elles aboutissent à une perte de substance nécessitant une reconstruction complexe dont l'objectif est de restaurer la protection et l'élasticité de la paroi thoracique.

Notre expérience des lambeaux perforants nous a conduit à utiliser parfois le lambeau de DIEP (*Deep Inferior Epigastric Perforator Artery*) pour la couverture des pertes de substance cutanée étendues du thorax en association avec des plaques synthétiques de polytétrafluoroéthylène (Goretex®) [1].

Objectifs

Rapporter notre expérience de couverture des résections thoraciques après cancer du sein par des lambeaux libres ou pédiculés en association ou non avec des plaques de reconstruction synthétiques au sein de notre unité de chirurgie plastique et reconstructrice.

Évaluer l'efficacité et le bénéfice de ces techniques ainsi que leur place dans l'algorithme décisionnel pour le choix du mode de reconstruction.

* Auteur correspondant

1 Service de chirurgie plastique, Centre de Sénologie Henri Mondor, Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil, France

2 Service de radiothérapie, Centre de Sénologie Henri Mondor, Hôpital Henri Mondor, 94000 Créteil, France

Méthode

Nous avons mené une évaluation rétrospective des patientes ayant été opérées de résections étendues de paroi thoracique entre 2005 et 2011 au sein d'une unité de chirurgie plastique. Nous avons relevé les caractéristiques des patientes, les indications, les techniques utilisées, les durées de suivi. Les résultats post-opératoires ont été évalués sur le plan de la reconstruction : couverture de la perte de substance, réinterventions, morbidité, et sur le plan carcinologique : marges d'exérèse, survie sans récurrence.

Résultats

Dix-huit patientes ont été opérées. L'âge moyen était de 59 ans. Il s'agissait de 14 carcinomes mammaires (5 primaires dont 2 angiosarcomes, et 9 récidives), et de 4 cas de radionécrose. La perte de substance moyenne était de 289 cm². 20 procédures de reconstruction ont été nécessaires dont 8 (40 %) lambeaux libres (4 DIEP), et 12 (60 %) lambeaux pédiculés (2 épiploons). Une plaque de Goretex® a été employée dans 10 reconstructions (50 %). La durée moyenne de suivi est de 40 mois. Aucune patiente n'est décédée ni n'a présenté de troubles respiratoires aigus pendant l'intervention ou lors des suites opératoires. Quatre réinterventions précoces (22 %) ont été réalisées pour 1 infection de plaque, 1 reprise de marge et 2 nécroses de lambeau. Les marges d'exérèse étaient saines dans 12 cas sur 14. Cinq patientes (36 %) ont présenté une récurrence dans les 12 mois postopératoires. Deux patientes sont décédées au terme de l'étude. Un décès, survenu à 6 mois postopératoire, est imputable à une récurrence.

Conclusion

La technique du lambeau de DIEP constitue une alternative aux lambeaux musculocutanés de grand dorsal lorsqu'ils sont inutilisables en permettant de couvrir des pertes de substance thoraciques étendues sans altérer les muscles respiratoires accessoires.

Nous proposons de modifier l'algorithme décisionnel classique de Losken [2] pour permettre d'aider le chirurgien à choisir la meilleure technique de reconstruction en fonction de la taille et de la localisation de la perte de substance thoracique après un cancer du sein avec envahissement local étendu.

Références

1. Lampl LH, Loeprecht H (1988) Chest wall resection-alloplastic replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 36: 157-8
2. Losken A, Thourani VH, Carlson GW *et al.* (2004) A reconstructive algorithm for plastic surgery following extensive chest wall resection. *Br J Plast Surg* 57: 295-302

14

Évaluation de la mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal, après chimiothérapie et radiothérapie néoadjuvante

O. Mouremble*, P.-E. Bouet, G. Lorimier, R. Wernert, P. Raro et N. Paillocher

Sujet de l'étude

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané avec reconstruction mammaire immédiate (RMI) par grand dorsal, après chimiothérapie (CT) puis radiothérapie externe (RTE) préopératoire, dans les cancers mammaires invasifs.

Objectif de l'étude

Évaluer la morbidité et la satisfaction des patientes, concernant cette séquence thérapeutique inversée avec reconstruction mammaire de clôture.

Matériel et méthodes

Étude monocentrique rétrospective de janvier 1997 à janvier 2012 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin. Les patientes incluses présentaient un carcinome mammaire invasif nécessitant une mastectomie, après ou pas une tentative de traitement chirurgical conservateur, avec une chimiothérapie et une radiothérapie préalable à la mastectomie avec RMI. Deux types de reconstructions étaient prises en compte : le lambeau musculocutané de grand dorsal avec prothèse (GDP) ou le lambeau musculocutané de grand dorsal autologue (GDA). Les critères de jugement étaient les délais entre les séquences thérapeutiques, le taux de complication postopératoire immédiat (primaire) ou différé (secondaire), le taux

* Auteur correspondant

Service de chirurgie oncologique, Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, 49933 Angers Cedex 9, France

de reprise chirurgicale, la durée d'hospitalisation, et l'analyse d'un questionnaire de satisfaction anonyme envoyé par voie postale.

Résultats

Notre étude inclut 112 patientes de 48 ans d'âge moyen et d'IMC moyen de 24. Cent-cinq mastectomies (94,5 %) ont été réalisées avec conservation de l'étui cutané. Le délai moyen entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie est de 38,8 jours ; le délai moyen entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie est de 52,8 jours. La durée d'hospitalisation moyenne est de 7,7 jours. Le taux de complications primaires est de 10,8 %, lymphocèles exclus, avec 5,4 % de nécrose. Le taux de reprise chirurgicale postopératoire est de 8,1 %. La médiane des notes de satisfaction globale de la reconstruction est de 17/20, avec un taux de participation de 71,2 %. Avec un suivi médian de 31,6 mois, la survie sans récurrence constatée était de 93,2 % à 5 ans et la survie globale de 98,3 % à 5 ans. Un seul cas de récurrence locale a été diagnostiqué, après 7 ans de surveillance, sur une reconstruction sans conservation de l'étui cutané (fig. 1).

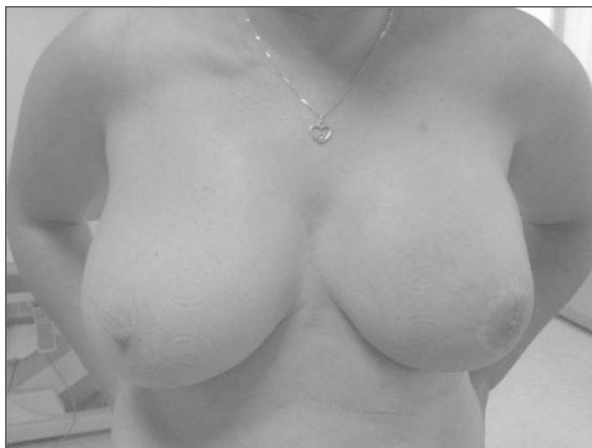


Figure 1 – Résultats de mastectomie RMI après chimiothérapie et radiothérapie préopératoire, après reconstruction de la plaque aréolo-mammelonnaire.

Conclusion

L'évaluation de notre expérience de séquence inversée nous permet de constater que la RMI après RTE et/ou CT préopératoire apporte une amélioration de la qualité de vie et une bonne satisfaction des patientes, sans morbidité surajoutée, associés à une fiabilité carcinologique.

Références bibliographiques

- Giacalone PL, Rathat G, Daures JP *et al.* (2012) New concept for immediate breast reconstruction for invasive cancers : feasibility, oncological safety and esthetic outcome of post-neoadjuvant therapy immediate breast reconstruction versus delayed breast reconstruction : a prospective pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 122: 439-51
- Kontos M, Lewis RS, Lichtenborg M *et al.* (2010) Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer ? *Eur J Surg Oncol* 36: 745-9
- Michy T, Gimbergues P, Le Bouëdec G *et al.* (2007) Quel type de reconstruction mammaire immédiate après radiothérapie externe et chimiothérapie pré-opératoire? *J Chir* 144: 511-5
- Monrigal E, Dauplat J, Gimbergues P *et al.* (2011) Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Result of a single institution study. *Eur J Surg Oncol* 37: 864-70

15

Identification des principales causes du diagnostic tardif du cancer du sein chez la femme à Oran (année 2012)

K. Terki^{*1}, H. Messid², C. Zaoui³ et S. Benmohamed⁴

Introduction

Le cancer du sein féminin est une affection fréquente en Algérie, voire à Oran [1]. Elle touche principalement les femmes jeunes [1, 2]. La plupart se présente à un stade avancé avec un mauvais pronostic [2]. Les répercussions de la maladie sont importantes : mutilation, traitements agressifs, anxiété, désordres psychologiques, désinsertion sociale et familiale. Le manque d'information sur la pathologie semble être à l'origine. Le but de notre travail est d'identifier les principaux obstacles au diagnostic précoce du cancer du sein chez nos patientes.

Objectifs

1. Déterminer les principales causes et obstacles au diagnostic précoce.
2. Mettre en évidence l'impact de la croyance à la médecine traditionnelle qui peut être à l'origine d'un diagnostic tardif chez la malade.

Méthode de travail

Notre étude de type CAP, réalisée aux services de gynéco-obstétrique du CHU et Établissement hospitalier et universitaire d'Oran, est basée sur l'interrogatoire de la malade selon une fiche technique portant sur les différentes causes présumées être à l'origine d'un diagnostic tardif. L'intérêt est de révéler les caractéristiques socio-démographiques [3, 4] et les causes à l'origine du retard du diagnostic et

* Auteur correspondant

1 Professeur en épidémiologie et médecine préventive, service d'épidémiologie et de médecine préventive, Établissement hospitalier et universitaire, Oran, Algérie

2 Maître-assistante en épidémiologie, CHU d'Oran, Algérie

3 Assistante en biologie – Faculté de médecine, Oran, Algérie

4 Médecin spécialiste en épidémiologie, service d'épidémiologie et de médecine préventive, Établissement hospitalier et universitaire, Oran, Algérie

apprécier le délai entre l'apparition des symptômes, le diagnostic du cancer et la prise en charge effective. L'interrogatoire est complété par un recours au dossier médical pour un complément d'information sur la clinique et le diagnostic. L'enregistrement et l'analyse de l'information sont réalisés selon le logiciel EPI6Fr.

Résultats

Les 120 malades interrogées présentent un cancer du sein localement évolué T3 ou T4 ou métastatique au moment du diagnostic. Ce sont surtout des femmes jeunes (âge moyen de $47 \pm 2,4$ ans), mariées (64 %). Les mauvaises conditions socio-économiques sont à l'origine de 20 % des consultations tardives. La plupart ont rapporté une raison personnelle (extramédicale) au retard du diagnostic. En revanche, la méconnaissance et le manque d'informations sur la maladie ainsi que le retard de leur prise en charge pour le diagnostic et le traitement (70 %), la négligence et la sous-estimation de certains praticiens de l'affection (65 %), constituent les causes principales de cette situation.

Conclusion

En plus de la fréquence importante de la pathologie dans notre population féminine jeune, les malades se présentent à nos consultations à un stade avancé. La pathologie reste méconnue par la plupart. Ce travail nous permet de mieux connaître les principaux obstacles au diagnostic précoce. Notre action future doit être dirigée vers l'élaboration d'un programme d'IEC : éducation sanitaire des femmes par la Communication de l'Information nécessaire sur le cancer mammaire et les avantages du diagnostic à un stade précoce. Le recyclage et la formation du personnel médical et des sages-femmes permettraient une meilleure prise en charge des patientes qui consultent en première ligne pour une symptomatologie mammaire.

Références

1. Mokhtari L (2011) Le registre du cancer à Oran : année 2009
2. Sidoni A (2003) Breast cancer in young women. clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 12: 247-50
3. Landolsi A (2010) Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme Tunisienne: Série de 160 patientes au centre Tunisien. *La Tunisie Médicale* 88: 894-97
4. Ben Abdallah M (2009) Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. *La Tunisie Médicale* 87: 417-25

16

Quel est le temps nécessaire à un chirurgien pour modifier ses pratiques en chirurgie du sein ?

M. Valentin^{*1}, M. Queinnec², V. Fourchette¹, C. Ngo¹, J.-G. Féron¹, A.-L. Rivain¹, V. De Margerie¹, F. Reyat¹, F. Laki¹, B. Couturaud¹, A. Fitoussi¹, M.-C. Falcou³, P. Slavomir⁴ et S. Alran¹

Objectif

Cette étude évalue la faisabilité de la détection du ganglion sentinelle (GS) par technique isotopique seule chez les patientes ayant un cancer invasif du sein ainsi que la capacité des chirurgiens à s'adapter face à un changement de procédure chirurgicale.

Méthode

En février 2011, une de nos patientes est décédée des suites d'une réaction anaphylactique de grade IV en rapport avec l'injection de bleu patenté dont les réactions anaphylactiques sont décrites dans la littérature [1, 2]. Une réunion de revue de morbi-mortalité (RMM) avec l'ensemble de l'équipe des chirurgiens et anesthésistes-réanimateurs de l'Institut Curie a été organisée en urgence, au décours de laquelle nous avons recommandé l'utilisation du radio-isotope seul dans la détection du GS afin de limiter le recours au bleu patenté aux cas isolés de non détection de radioactivité percutanée axillaire préopératoire. 298 patientes ont été incluses dans cette étude prospective et unicentrique (base de données « Ganglion Sentinelle » de l'Institut Curie), entre janvier et décembre 2011. Trois groupes de patientes ont été comparés : 108 cas consécutifs avant la RMM (groupe 1), 102 cas consécutifs 1 mois après (groupe 2) et 88 cas consécutifs 8 mois après (groupe 3).

* Auteur correspondant

1 Département de chirurgie oncologique, Institut Curie, 75005 Paris, France

2 Département d'anesthésie, Institut Curie, 75005 Paris, France

3 Département de biostatistiques, Institut Curie, 75005 Paris, France

4 Département de médecine nucléaire, Institut Curie, 75005 Paris, France

Résultats

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe 1 et les groupes 2 et 3 pour le taux d'identification du ganglion sentinelle, respectivement 98,1 %, 100 % et 98,9 % ($p = 0,4013$), la durée de la chirurgie respectivement 54 minutes, 51 minutes et 54 minutes ($p = 0,5171$), le statut métastatique du ganglion sentinelle respectivement 26 GS métastatiques (30,2 %), 29 (30,4 %) et 37 (24,1 %) ($p = 0,5654$), ni le nombre de ganglions sentinelles prélevés ($p = 0,04$). Le taux de recours au bleu a significativement diminué au cours de la période étudiée, avec un taux d'utilisation de 100 % dans le groupe 1, 44,1 % dans le groupe 2 et seulement 11,4 % dans le groupe 3 ($p = < 0,0001$). La radioactivité axillaire percutanée détectée en préopératoire ainsi que l'expérience du chirurgien sont les deux facteurs influençant le taux de recours au bleu. La médiane de radioactivité axillaire pour laquelle les chirurgiens ont recours au bleu est de 13 coups/seconde, contre une médiane de 66 coups/seconde pour une détection isotopique seule, $p = 0,0035$. L'utilisation du bleu est significativement plus importante parmi les chirurgiens ayant une expérience supérieure à 5 ans – 59,5 % dans le groupe 2 et 38,6 % dans le groupe 3 – comparée aux jeunes chirurgiens (expérience inférieure à 5 ans) – 21,3 % dans le groupe 2 et 12 % dans le groupe 3 ($p < 0,0001$). Une harmonisation des pratiques est cependant progressivement atteinte au cours de la période étudiée (fig. 1).

Conclusion

L'identification du ganglion sentinelle est réalisable par détection isotopique seule. Huit mois sont nécessaires pour harmoniser les pratiques chirurgicales après un changement imposé par une recommandation institutionnelle. Les jeunes chirurgiens s'adaptent plus rapidement au changement. Le suivi de nos patientes est néanmoins nécessaire pour évaluer les récidives locorégionales.

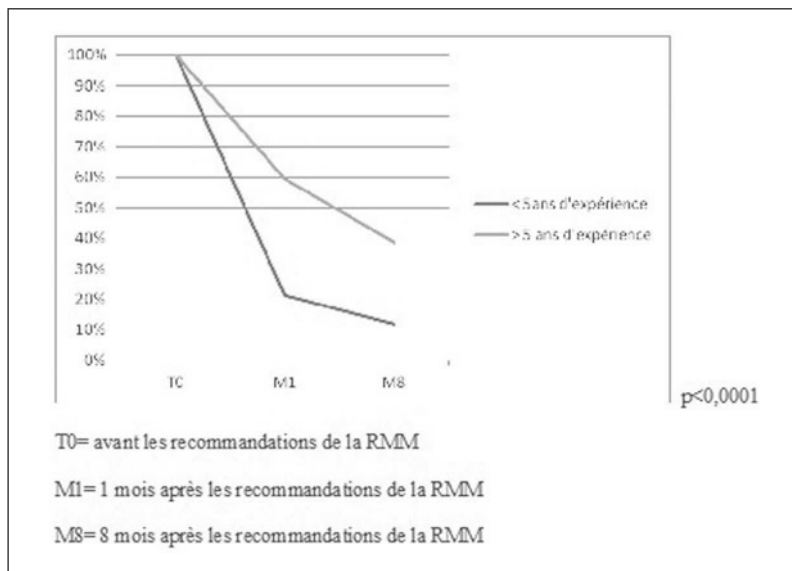


Figure 1 – Taux de recours au bleu en fonction de l'expérience du chirurgien au cours du temps.

Références

1. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE (2010) Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 36: 399-403
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* (2007) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8: 881-8

17

Évaluation du capitonnage de la loge de prélèvement du lambeau de grand dorsal : à propos d'une série de 54 patientes

R. Gaüzere, M. Fournier, E. Buissières, A. Rousvoal et C. Tunon de Lara*

Introduction

Le sérome postérieur lors d'une reconstruction mammaire par lambeau de grand dorsal est la complication la plus fréquente puisque son incidence peut atteindre 79 % dans certaines séries [1]. Des facteurs de risque de formation des séromes dorsaux ont été clairement identifiés tels que l'âge supérieur à 43 ans, un IMC supérieur à 23 kg/m² ainsi qu'une taille de lambeau supérieur à 450 grammes [2]. Différentes techniques ont été décrites dans la littérature pour prévenir son apparition. La plupart de celles-ci consistent à oblitérer la loge de prélèvement soit en utilisant de la colle biologique [3], soit en réalisant un capitonnage de la loge par des points.

Objectifs

Le but de ce travail est d'étudier l'efficacité, la faisabilité et la tolérance du capitonnage de la loge de prélèvement du muscle grand dorsal en cas de reconstruction mammaire par lambeau de grand dorsal.

Patientes et méthodes

Nous avons repris de façon rétrospective les dossiers de 54 patientes ayant bénéficié d'une reconstruction mammaire par lambeau de grand dorsal à l'institut Bergonié à Bordeaux entre 2007 et 2011 par le même opérateur utilisant la même technique. Celle-ci consiste à réaliser des points au fil résorbable Vicryl®2-0 entre le fascia superficialis et la paroi thoracique répartis sur toute la surface du décollement

* Auteur correspondant
Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

en quinconce. Parmi les patientes opérées, 29 ont bénéficié d'un capitonage de la loge de prélèvement du muscle grand dorsal et 25 n'ont pas bénéficié de cette technique. Pour chacun de ces deux groupes, nous avons recueilli la durée opératoire, d'hospitalisation, du drainage, le volume ponctionné total ainsi que le nombre de ponction postopératoire.

Résultats

L'âge moyen de la population étudiée est de 47 ans (27-63) et l'IMC moyen est de 23,6 kg/m². Les deux groupes sont comparables en âge, poids, consommation de tabac, taille du lambeau et geste ganglionnaire associé, la seule variable modifiée étant donc la réalisation ou non d'un capitonage de la loge de prélèvement du muscle grand dorsal.

Concernant la durée opératoire, la durée du drainage, la durée d'hospitalisation et la quantité ponctionnée s'agissant de variables continues et quantitatives, les médianes ont été comparées grâce à un test de Kruskal-Wallis. Une différence significative en termes de durée d'hospitalisation, de drainage, et de quantité ponctionnée en faveur du groupe capitonné est retrouvée, avec néanmoins une durée opératoire significativement plus longue pour ce même groupe (tableau I).

Tableau I. Variables quantitatives : test de Kruskal-Wallis.

	Sans capitonage	Avec capitonage	<i>p</i>
Durée opératoire (min)	60 IC95 % [60-70]	75 IC95 % [75-75]	< 0,0001
Durée d'hospitalisation (j)	10 IC95 % [9-11]	7 IC95 % [6-7]	< 0,0001
Durée de drainage (j)	6 IC95 % [6-8]	4 IC85 % [4-6]	< 0,0001
Quantité ponctionnée (mL)	100 IC95 % [0-430]	0 IC95 % [0-200]	< 0,04

Aucune différence significative ($p = 0,003$) n'a été mise en évidence concernant le nombre de ponction, bien que celui-ci soit inférieur dans le groupe capitonné.

Conclusion

Même si le sérome dorsal après reconstruction par lambeau de grand dorsal est considéré comme une complication mineure, il n'est pas sans conséquence. Il est source de gêne pour les patientes, d'allers-retours fréquents afin de réaliser des ponctions, d'un surcoût important et parfois de complications plus graves, notamment infectieuses.

Sa prévention est donc indispensable de par sa fréquence. Le capitonnage semble être une technique fiable, reproductible, efficace et économique permettant de réduire significativement la durée d'hospitalisation et de drainage postopératoire, ainsi que la quantité totale ponctionnée au prix d'une durée opératoire plus longue.

Références

1. Delay E, Gounot N, Bouillot A *et al.* (1998) Autologous latissimus breast reconstruction: a 3-year clinical experience with 100 patients. *Plast Reconstr Surg* 102: 1461-78
2. Sajid MS, Betal D, Akhter N *et al.* (2011) Prevention of postoperative seroma-related morbidity by quilting of latissimus dorsi flap donor site: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 11: 357-63
3. Dancy AL, Cheema M, Thomas SS (2010) A prospective randomized trial of the efficacy of marginal quilting sutures and fibrin sealant in reducing the incidence of seromas in the extended latissimus dorsi donor site. *Plast Reconstr Surg* 125: 1309-17

18

Élaboration d'outils informatifs innovants destinés aux patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein

L. Wintz^{*1}, C. Malhouitre², D. Hequet³, M. Beligne⁴,
J. Blin⁴, J. Courtois¹, S. Dolbeault¹ et S. Alran¹

Sujet de l'étude

L'éducation thérapeutique est une démarche émergente en cancérologie. Les programmes mis en place en France aujourd'hui portent essentiellement sur la chimiothérapie, les patients porteurs de stomie ou le traitement de la douleur.

Outre le développement de l'accompagnement dans le cadre du dispositif d'annonce du plan cancer, il semble aujourd'hui particulièrement opportun de développer des programmes d'éducation thérapeutique dans un partenariat soignant-soigné pour les patientes ayant subi une ablation du sein.

Ce projet fait suite à la thèse de docteur en médecine soutenue par le Dr Delphine Héquet en 2011 et dirigée par le Dr Séverine Alran sur les « Facteurs de décision de non-reconstruction du sein chez 1937 patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein à l'Institut Curie » [1, 2].

L'objectif était de déterminer les facteurs clinico-biologiques associés à la non-reconstruction, d'évaluer la qualité de l'information sur la reconstruction et les critères de choix des patientes. Si cette étude permet de dire que les causes de non-reconstruction sont liées aux pronostics du cancer du sein, aux caractéristiques et au mode de vie des patientes, elle montre aussi que l'information est jugée comme absente ou insuffisante dans 60 % des cas. Il semble que les explications données par les professionnels de santé ne soient pas entendues et/ou adaptées. Par conséquent, l'information donnée aux femmes doit être réalisée de manière différente au moment de l'annonce, ne pas se limiter au diagnostic et être adaptée à chaque étape de la maladie.

* Auteur correspondant

1 Institut Curie, 75005 Paris, France

2 Association « au sein de sa différence », 78300 Poissy, France

3 Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

4 Institut Curie, René Huguénin, 92210 Saint-Cloud, France

Objectif

Il est de créer, mettre en place et évaluer des outils de communication et d'information dans un partenariat soignant et patient. Ces outils pédagogiques doivent favoriser chez la patiente ayant une mastectomie le choix sur la manière de se reconstruire, que ce soit par technique plastique (prothèse, lambeau), par prothèse externe et/ou par une reconstruction psychologique. Par ailleurs, ce projet doit permettre aux professionnels de santé de réfléchir sur la terminologie employée de « reconstruction » et de « non-reconstruction » et donc, sur la posture soignante.

Méthode utilisée

Le projet se déroule à l'Institut Curie, Paris, en chirurgie sénologique et réunit 12 médecins, cadres, infirmières, aides-soignantes et 12 représentants de 3 associations de patients. Le travail sera mené au cours de 5 réunions de 3 h 00 et de travaux en intersession.

Résultats

Ils seront disponibles pour la communication, à savoir la présentation des outils retenus et élaborés.

Conclusion

Ce projet de conception d'outils pédagogiques s'inscrit dans une réflexion multidisciplinaire et repose sur un consensus réunissant des soignants et des patientes. Il vise à identifier, répondre, respecter les besoins des patientes de façon à favoriser chez elles une manière de se reconstruire et de mieux vivre un corps différent après une mastectomie.

Références

1. Héquet D. Soutenance de thèse de docteur en médecine « Facteurs de décision de non-reconstruction du sein chez 1937 patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein à l'Institut Curie », 2011, Faculté de Médecine de Bobigny, sous la direction du Dr Séverine Alran
2. Héquet D, Dolbeault S, Fourchette V *et al.* Facteurs de décision de non-reconstruction du sein chez 1937 patientes ayant eu une mastectomie pour cancer du sein à l'Institut Curie. Communication orale Société Française de Sénologie Pathologie Mammaire, Marseille 2011. Prix de la meilleure communication orale

19

Place du ganglion sentinelle dans les carcinomes canaux *in situ* étendus traités par mastectomie. Résultats de Protocole CINNAMOME

C. Tunon de Lara^{*1}, G. Macgrogan¹, S. Giard², M.-P. Chauvet², M.-C. Baranzelli², M. Baron³, F. Forestier-Lebreton³, J.-M. Ladonne³, D. Goergescu³, P. Dessogne³, J. Piquenot³, G. Le Bouedec³, F. Penault-Llorca³, J.-R. Garbay⁴, M.-C. Mathieu⁴, J. Blanchot⁵, P. Tas⁵, Y. Aubard⁶, J. Mollard⁶, V. Fermeau⁶, P. Martel⁷, I. Garrido⁷, G. Ferron⁷, R. Tabrizi Arash⁷, E. Mery⁷, S. Martin-Françoise⁸, T. Delozier⁸, T. Michy⁹, C. Sagan⁹, E. Fondrinier¹⁰, E. Bracova¹⁰, G. Houvenaeghel¹¹, M. Butarelli¹¹, E. Lambaudie¹¹, J. Jacquemier¹¹, C. Loustalot¹², L. Arnould¹², I. Raout¹³, F. Ettore¹³ et C. Blanc-Fournier¹³

Sujet de l'étude

La recherche du ganglion sentinelle (GS) dans les carcinomes canaux *in situ* (CCIS) du sein est le plus souvent négative avec 2 % d'atteinte ganglionnaire. Cependant, il n'est pas rare en cas mastectomie réalisée dans le cadre d'un CCIS diagnostiqué par macrobiopsie, de découvrir sur la pièce opératoire un carcinome infiltrant ou micro-infiltrant.

La recherche du GS n'étant plus possible une fois la mastectomie réalisée, la découverte d'une infiltration impose soit la réalisation d'un curage axillaire complet soit l'absence d'exploration ganglionnaire axillaire.

* Auteur correspondant

1 Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

2 Centre Oscar Lambret, 59020 Lille, France

3 Centre Jean Perrin, 63011 Clermont-Ferrand, France

4 Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

5 Centre Eugène Marquis, 35042 Rennes, France

6 CHU, 87000 Limoges, France

7 Institut Claudius Régaud, 31052 Toulouse, France

8 Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

9 Centre René Gauducheau, 44805 Nantes, France

10 Institut Jean Godinot, 51056 Reims, France

11 Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France

12 Centre Georges François Leclerc, 21079 Dijon, France

13 Centre André Lacassagne, 06189 Nice, France

Objectif

L'objectif principal de cette étude prospective multicentrique est de quantifier le nombre de curages axillaires évités chez les patientes présentant une infiltration découverte sur la pièce de mastectomie.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le taux de discordance entre biopsie et histologie définitive, le taux de détection du GS et le taux d'envahissement ganglionnaire. Enfin, une analyse biologique centralisée et réalisation de tissu micro-array (TMA) recherche au niveau du CCIS les facteurs prédictifs d'infiltration.

Critères d'inclusion

- CCIS ou CCIS-Mic diagnostiqué sur macrobiopsie.
- Lésion étendue ne permettant pas un traitement conservateur.
- Recherche du GS.

Résultats

De mai 2008 à septembre 2010, nous avons inclus 228 patientes pour lesquelles la macrobiopsie mettait en évidence soit un CCIS pur, soit un CCIS micro-infiltrant : 197 CCIS purs dont 192 analysables et 31 CCIS-Mic. La taille médiane est de 70 mm (4-180) pour les CCIS, et de 50 mm (4-117) pour les CCIS-Mic. Le taux de CCIS haut grade est de 59,7 % pour les lésions pures et 54,8 % pour les micro-infiltrants.

Le taux de détection du GS est de 98,5 et 100 % respectivement pour les CCIS et CCIS-Mic. Le taux de discordance entre la macrobiopsie et l'histologie définitive est de 39,6 %.

Le taux de GS+ est de 14 % (tableau I).

Le taux de curage axillaire évité est de 51/76 soit 67,1 % 95 %CI [56,5-77,7] des infiltrants et 26,6 % de l'ensemble des patientes de l'étude (95 % CI [20,3-32,8]).

Sur le plan histologique, une analyse préliminaire intéressant : grade, nécrose, inflammation, RE, RP, Her2 et Ki67 a été réalisée sur les trois groupes, CCIS purs, CCIS-Mic et CCIS+CCI.

Tableau I. Résultats de l'étude.

Macrobiopsie	Mastectomie	GS	Conclusion
CCIS purs N = 192	CCIS purs = 116	+	2 (CTI) 1 curage axillaire réalisé
		–	114 (2 CA réalisés)
	CCIS-MIC = 20	+	4
		–	16 curages axillaires évités
	CCIS + CCI = 56	+	21
		–	35 curages axillaires évités

Le CCIS-Mic se distingue des deux autres groupes par la présence de nécrose ($p < 0,04$) et des RE négatifs comparativement au CCIS seul ($p = 0,009$). Une inflammation du stroma est plus souvent présente dans le groupe CCIS-Mic et CCIS+CCI par rapport aux CCIS purs ($p = 0,03$ et $p < 0,001$ respectivement).

Conclusion

La recherche du GS est utile en cas de CCIS étendu car le risque de discordance et d'infiltration est élevé. L'inflammation semble être une piste sur la prédiction du risque d'infiltration du CCIS. D'autres analyses biologiques sont en cours, sur des marqueurs biologiques non utilisés en routine.

20

Proposition d'un programme d'activité physique après un cancer du sein localisé : présentation et résultats d'une phase pilote

L. Copel*, C. Boiron et S. Dolbeault

Contexte / acquis

Une activité physique (AP) régulière et dynamique réduit d'environ 50 % le risque de récurrence d'un cancer du sein localisé (CSL) quels que soient le stade, le grade, l'âge ou le statut hormonal [1, 2]. Or, le surpoids et la sédentarité sont des facteurs de risque du cancer du sein qui s'aggravent après les traitements oncologiques, notamment la chimiothérapie. Par ailleurs, l'AP a également montré son efficacité en termes d'amélioration de qualité de vie dans la période post-cancer, notamment sur la fatigue. Courneya [3] a établi des recommandations sur le niveau d'AP nécessaire pour obtenir ce but.

Objectifs / méthodes

Afin d'aider les femmes qui terminent leur traitement pour un CSL à adopter un comportement de vie adapté aux recommandations en termes d'AP, nous faisons une proposition écrite systématique à chaque patiente pour intégrer le « programme Activ' » du groupe associatif Siel Bleu. Celui-ci associe un bilan initial individuel concernant l'AP de chaque patiente, avec des recommandations qui peuvent se décliner entre : (1) une prise en charge en autonomie (patiente suffisamment active), (2) une session trimestrielle de cours collectifs hebdomadaires de reconditionnement à l'effort, (3) une session trimestrielle de cours individuels hebdomadaires. Lors de cette proposition, un questionnaire sur le niveau d'AP des patientes est distribué. Nous présentons ici les résultats préliminaires d'une phase pilote du programme en termes d'adhésion et de suivi.

* Auteur correspondant
DISSPO, Institut Curie, 75005 Paris, France

Résultats

Entre le 1^{er} janvier et le 31 mai 2012, 395 patientes ont reçu la proposition d'intégrer le programme Activ', parmi elles 80, soit près de 20 %, ont téléphoné pour prendre un rendez-vous (groupe A) et 315 ne se sont pas manifestées (groupe B).

Dans le groupe A : seules 12,5 % des patientes déclaraient une AP > aux recommandations de Courneya alors qu'elles étaient 27 % dans le groupe B. Parallèlement 69, 5 % des patientes du groupe A avaient une activité inférieure aux recommandations contre 55 % dans le groupe B (18 % de patientes inévaluables dans chaque groupe). Parmi les patientes ayant terminé un cycle de cours collectif, 47 % ont suivi plus des $\frac{3}{4}$ des cours, 20 % plus de la moitié et 33 % moins de la moitié.

Discussion / limites

Malgré des potentiels de résultats importants en termes de qualité de vie et de limitation du risque de rechute, les patientes de notre étude ont eu du mal à adhérer à un programme gratuit de reconditionnement physique.

Les patientes ayant décliné l'offre semblaient un peu moins sédentaires que celles l'ayant accepté mais plus de la moitié des patientes n'ayant pas souhaité faire au moins le bilan initial déclaraient un niveau d'AP inférieur aux recommandations.

Une recherche est maintenant nécessaire pour connaître les freins et les moteurs d'un changement de comportement de santé après un événement de vie tel un cancer.

Si notre système de soins rembourse facilement les thérapeutiques médicamenteuses innovantes du cancer du sein, il est actuellement extrêmement difficile de trouver un financement pérenne permettant un accès équitable aux programmes d'AP.

Références

1. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293: 2479-8
2. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ *et al.* (2007) Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 298: 289-98
3. Courneya KS, Mackey JR, McKenzie DC (2002) Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys Sportsmed* 30: 33-42

21

L'analyse des cancers de l'intervalle dans le dépistage du cancer du sein en Belgique : élaboration de la méthodologie et résultats en Wallonie

A. Vandenbroucke¹, M. Goekint², L. Gordower¹, C. Androgé², A. Haelens², M. Candeur*¹ et E. Van Eycken²

Objectif

Recherche des cancers de l'intervalle, donnée indispensable à l'évaluation des programmes de dépistage grâce à la liaison de la base de données du Programme de dépistage du cancer du sein de la Wallonie (PW) avec la base de données de la Fondation Registre du Cancer (FRC). Analyse des caractéristiques des cancers « dépistés » et des cancers de l'intervalle.

Méthode

La base de données PW contient les résultats de tous les mammothests (MMT) ainsi que les résultats des suivis obtenus pour les mmT « positifs ». La base de données PW est couplée à la base de données FRC qui contient les données des nouveaux cas de cancer, *in situ* et invasifs, de toute la Belgique.

Le couplage est réalisé en utilisant le Numéro d'Identification de la Sécurité Sociale, un identifiant national unique. Ce couplage est conditionné par l'autorisation de la Commission pour la Protection de la Vie Privée et le consentement des femmes. Après couplage, toutes les femmes qui sont enregistrées dans le fichier FRC avec un cancer du sein, sont sélectionnées.

Un cancer de l'intervalle est défini comme une tumeur primaire [1], diagnostiquée dans les 24 mois suivant le mmT après un dépistage négatif ou après un dépistage positif dont la mise au point s'est avérée négative.

* Auteur correspondant

1 Centre Communautaire de Référence pour le dépistage des cancers, 1435 Mont-Saint-Guibert, Belgique

2 Fondation Registre du Cancer, 1210 Bruxelles, Belgique

Actuellement, la base de données FRC est exhaustive jusqu'à la fin de l'année 2009, ce qui a permis de déterminer avec certitude les cancers de l'intervalle pour l'année de dépistage 2007.

Après validation des données, les cancers dépistés et les cancers de l'intervalle sont déterminés en fonction du résultat du mmT, du résultat du suivi des mmT « positifs », ainsi que de la différence entre la date du dépistage (DD) et la date d'incidence (DI) fournie par le fichier FRC.

Pour les mmT positifs dont le résultat du suivi est inconnu par le programme, ou pour les mmT positifs dont le suivi a recommandé un contrôle rapproché, le cancer est considéré comme cancer « dépisté » si le délai entre DD et DI est < 8 mois, et comme cancer de l'intervalle s'il est ≥ 8 mois.

Le taux de cancers de l'intervalle est un rapport entre l'incidence observée (O) pour 10 000 dépistages négatifs et l'incidence attendue en l'absence de dépistage (E). Pour la Belgique, $E = 38,8/10\ 000$.

Résultats

En Wallonie, le taux d'incidence observée pendant la première année est de 6,8 cancers par 10 000 dépistages négatifs. Il est de 20,4 cancers par 10 000 dépistages négatifs pendant la deuxième année après le dépistage.

Si nous comparons ces chiffres à l'incidence attendue en absence de dépistage, nous atteignons 17,5 % et 52,5 % (O/E) respectivement pour la première et pour la deuxième année de dépistage.

L'analyse du stade des cancers dépistés et des cancers de l'intervalle selon la classification TNM [2] montre que le stade au moment du diagnostic est plus favorable pour les cancers dépistés que pour les cancers de l'intervalle.

Conclusion

Cette analyse est une première approche des cancers de l'intervalle dans le programme de dépistage du cancer du sein en Wallonie.

La méthodologie développée est simple d'application. Elle permet de comparer aisément les performances des différents programmes de dépistage mis en place en Belgique.

En Wallonie, les taux de cancers de l'intervalle sont en adéquation avec les normes européennes.

Cette analyse des cancers de l'intervalle permet de connaître un indicateur important du Programme de dépistage. Par ailleurs, elle permet d'examiner individuellement les détails des différents cas de cancers de l'intervalle.

Références

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C *et al.* (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th ed., Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities
2. Sobin LH, Wittekind CH (2002) TNM Classification of Malignant Tumours, International Union Against Cancer 6th ed., Genève, Wiley-Liss

22

Traitement du fibroadénome du sein par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) guidés par échographie : étude de faisabilité

R. Kovatcheva¹, J. Stoinov¹, M. Abehsera², B. Seror² et J.N. Guglielmina^{*2}

Objectif

Le fibroadénome (FA) du sein est la plus fréquente des tumeurs bénignes du sein de la femme jeune. Le diagnostic est basé sur la concordance de l'examen clinique, de l'imagerie et de la biopsie percutanée [1]. L'exérèse chirurgicale du FA est réalisée quand il est gênant à cause de sa taille ou de sa localisation, qu'il est douloureux, ou qu'il est source d'anxiété [2]. Des alternatives à la chirurgie ont vu le jour avec une variété de technologies qui s'appuient sur la thérapie (radiofréquence, laser, ultrasons focalisés).

Les HIFU délivrés par voie transcutanée vont induire des dommages cellulaires irréversibles avec dénaturation des protéines et nécrose de coagulation par hyperthermie, alors que les tissus de voisinage sont épargnés [3]. Le but de notre étude est d'établir la faisabilité, la sécurité et l'efficacité des HIFU dans le traitement du FA du sein.

Méthode

À ce jour, 19 patientes âgées de 16 à 52 ans, (moyenne 27 ans) avec un FA histologiquement confirmé ont été traitées par HIFU échoguidés en ambulatoire et sous neuroleptanalgie. Étaient exclues les patientes enceintes ou allaitantes, des microcalcifications à la mammographie, des antécédents de cancer du sein, d'irradiation, de thérapie par laser ou un implant mammaire du côté traité par HIFU. Les lésions avaient un volume initial de 0,4 à 10,4 cm³ avec un volume moyen de 2,9 cm³. Pour s'assurer de l'absence d'effets secondaires aigus, toutes

* Auteur correspondant

1 University Hospital of Endocrinology, Department of Thyroid and Mineral Bone Diseases, 13th Floor, 1431 Sofia, Bulgarie

2 Hôpital Américain de Paris, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

les patientes ont été vues en consultation 7 jours après le traitement HIFU. Les visites suivantes avec échographie et doppler couleur étaient réalisées tous les mois de M1 à M12.

Les HIFU étaient générés par un transducteur piézo-électrique à 3 MHz. Au centre de ce transducteur HIFU, une barrette d'imagerie de fréquence 7,5 à 12 MHz est intégrée pour permettre un alignement parfait entre l'imagerie et le point focal.

Résultats

La durée moyenne du traitement est d'1 h 23 (0 h 30-2 h 30). Les patientes décrivent une douleur à type de picotements en fin de tirs HIFU. Cette douleur disparaît dès la fin du traitement. Seule une patiente a pris des antalgiques pendant une dizaine de jours.

La réduction de volume était en moyenne de 18,5 % [1,5-44,4] à M1 (N = 15), de 35 % [6,4-62,7] à M2 (N = 13), de 50,6 % [28,8-77,4] à M3 (N = 10) et de 64 % à M6 (N = 2). Pour deux patientes la réduction de volume ne s'est amorcée qu'à partir de M2. Une patiente de 27 ans, enceinte un mois après le traitement HIFU, a présenté une réduction de volume de son FA de 73 % à M12.

Trois patientes ont présenté des signes d'irritation cutanée à la fin du traitement qui se sont résolus spontanément en 15 jours. Aucun autre événement indésirable n'a été observé.

Conclusion

Le traitement du FA du sein par HIFU est une méthode non invasive bien tolérée. Pour toutes les patientes, le volume du FA a diminué avec une vitesse de décroissance qui semble liée à la taille initiale. Ces résultats préliminaires montrent que cette technique pourrait représenter une alternative à la chirurgie classique.

Références

1. Ghimire B, Khan MI, Bibhusal T, Singh Y, Sayami P (2008) Accuracy of triple test score in the diagnosis of palpable breast lump. JNMA J Nepal Med Assoc 47: 189-92
2. The American Society of Breast Surgeons (2008) Management of Fibroadenomas of the Breast. April 29
3. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN *et al.* (2001) MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. Radiology 219: 176-85

23

Poster annulé

24

Amélioration des pratiques en pathologie mammaire : organisation régionale de relecture par télépathologie dans le cadre du groupe SENOPATH

P. Caverivière¹, K. Gordien^{*2}, M.-L. Quintyn-Ranty³, E. Mery⁴, M. Jamme-Lallemant⁵, P. Wuithier⁶, J. Palasse⁷, J. Reyre¹, V. Laborie⁸, V. Maisongrosse⁴, B. Despax⁹, V. Rolland¹⁰, M. Jacob¹¹, R. Bosc¹¹, G. Escourrou³, E. Bauvin², J.-L. Manenc¹², H. Roché⁴ et M. Lacroix-Triki⁴

Introduction

En pratique quotidienne, les pathologistes sont confrontés à des tumeurs dont le diagnostic est difficile, nécessitant le recours à une décision collégiale. L'accès à une telle organisation peut s'avérer complexe dans la région la plus étendue de France. C'est dans ce cadre que l'Institut Universitaire du Cancer et le Réseau de Cancérologie de Midi-Pyrénées (ONCOMIP) ont contribué à la mise en place d'un projet de recours diagnostique et thérapeutique en anatomie pathologique pour les lésions mammaires.

* Auteur correspondant

1 Laboratoire des Feuillants, 31076 Toulouse, France

2 ONCOMIP, 31052 Toulouse, France

3 CHU Rangueil, 31400 Toulouse, France

4 Institut C. Regaud, 31300 Toulouse, France

5 Clinique C. Bernard, 81000 Albi, France

6 Laboratoire de Pathologie, 65000 Tarbes, France

7 Laboratoire de Pathologie, 31000 Toulouse, France

8 Laboratoire de Pathologie, 82000 Montauban, France

9 Laboratoire de Pathologie, Rue des récollets, 31000 Toulouse, France

10 Université Paul Sabatier, Formation Médicale Continue, 31062 Toulouse, France

11 CHG, 12027 Rodez, France

12 Medipôle Garonne, 31036 Toulouse, France

Méthode

Pour mettre en place ce groupe collégial de recours, l'ensemble des pathologistes représentatifs des différentes institutions publiques et privées de la région Midi-Pyrénées a été sollicité sur la base du volontariat. Le nombre de cas, les résultats, la composition du groupe ont été relevés de janvier à juin 2012 et seront actualisés jusqu'en octobre 2012.

Résultats

Le groupe SENOPATH est composé de pathologistes répartis sur l'ensemble de la région, la moitié provenant de structures privées. Les réunions sont mensuelles ou à la demande face à une urgence diagnostique. Les demandes de relecture sont à l'initiative d'un pathologiste ou d'un clinicien lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Après numérisation des lames, les images anonymisées sont stockées sur un serveur sécurisé et accessibles par une URL spécifique pour examen préalable. Les cas sont étudiés collégialement d'une part sur site à l'aide d'un microscope multi-tête, et d'autre part simultanément *via* un outil de collaboration en ligne développé par l'Université. Un modérateur et un secrétaire de séance animent la réunion et intègrent les conclusions dans le Dossier Communicant de Cancérologie d'ONCOMIP. Des documents bibliographiques relatifs aux cas observés sont consultés et partagés lors de la réunion. Un travail de communication et de formation auprès des partenaires de santé de la région a été entrepris en parallèle. Depuis janvier 2011, 19 cas ont été étudiés lors des 5 réunions (19 % CHU/G, 25 % CLCC, 56 % privés) (44 % Haute-Garonne, 12,5 % Hautes-Pyrénées, 12,5 % Aveyron, 25 % Tarn, 6 % Tarn-et-Garonne). Parmi les dossiers étudiés, le groupe a pu observer des lésions rares de diagnostic difficile : tumeurs phyllodes, tumeur syringomateuse du mamelon, adénose microglandulaire atypique, myofibroblastome, métastase mammaire de carcinome neuroendocrine. La majorité des cas revus ($n = 14$) concernait des lésions courantes mais posant souvent des problèmes d'interprétation : diagnostic de micro-invasion, carcinomes infiltrants de type pseudo-*in situ*, lésions préneoplasiques (hyperplasie canalaire atypique vs carcinome *in situ*), hétérogénéité tumorale révélée par le statut RE/RP/HER2 ou du Ki67, mesure de la taille tumorale sur des lésions éparées primitives ou ganglionnaires. Pour chaque cas où le matériel examiné était une biopsie, un suivi a été mis en place pour recueillir le diagnostic définitif sur pièce opératoire.

Conclusion

Ce groupe, permettant de confirmer ou d'étayer un diagnostic, avec des adaptations en conséquence de la prise en charge, est aussi un véritable support de formation et d'amélioration de la qualité des pratiques. Sa mise en place a considérablement resserré le réseau des pathologistes de la région, quelle que soit leur structure d'exercice, avec une forte impulsion sur la dynamique et la facilité des échanges. La télépathologie, discipline en plein essor et relativement simple de mise en place, permet la levée des barrières géographiques sous couvert d'un équipement spécifique et d'un système informatique compatible.

25

Caractéristiques clinico-pathologiques des cancers mammaires séropositifs au VCA dans une population de l'Ouest algérien

R. Yahia¹, C. Zaoui^{*1,2}, H. Mellouli³, T. Sahraoui¹ et F.Z. El Kébir¹

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent affectant les femmes dans le monde, avec une incidence annuelle d'environ 800 000 cas. Bien que divers facteurs de risque (génétiques, hormonaux, etc.) aient été identifiés, des études ont montré une possible étiologie virale [1, 2, 3].

L'objectif de ce travail est de déterminer les caractéristiques clinico-pathologiques des cancers mammaires séropositifs à l'antigène de la capside virale.

Notre étude prospective, réalisée de janvier à juin 2009 au niveau du service de gynécologie du CHU d'Oran, a porté sur 24 patientes porteuses d'un cancer mammaire.

Les résultats de cette étude réalisée au laboratoire de biologie du développement et de la différenciation montrent que l'âge des patientes varie entre 28 et 73 ans (âge moyen $45 \pm 5,83$ ans) avec une codominance de T3 et T4, sans envahissement ganglionnaire dans 80 %, le carcinome canalaire infiltrant représente 52,38 % de grade SBR III. Vingt et un cas ont présenté un profil positif à l'antigène de la capside virale détectée par la technique Elisa à l'Institut Pasteur d'Alger [4].

Dans notre étude, la présence des IgG VCA est associée à l'âge précoce, à l'absence de l'envahissement ganglionnaire, au carcinome canalaire infiltrant et au grade SBR III.

Références

1. Arbach H, Viglasky V, Lefeu F *et al.* (2006) Epstein-Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (Taxol). *J Virol* 80: 845-53

* Auteur correspondant

1 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation, Faculté des Sciences ; Université d'Oran, Algérie

2 Département de Pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

3 Institut Pasteur, Alger, Algérie

2. Rickinson AB, Kieff E (2001) Epstein-Barr virus. In: Knipe USA, ed. *Fields Virology* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2575-627
3. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E *et al.* (1999) Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 91: 1376-81
4. Ji MF, Wang DK, Yu YL *et al.* (2007) Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 96: 623-30

26

Âge, facteurs hormonaux endogènes et exogènes et risque du cancer du sein dans l'Ouest algérien

S. Barouagui*, C. Zaoui, R. Senhadji et F.Z. El Kébir

Objectifs

Cette étude consiste à mettre en évidence les facteurs de risque hormonaux liés au cancer du sein, dont le but est de compléter l'information sur l'étiologie de ce cancer dans l'Ouest algérien.

Population et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective analytique intéressant 1 612 femmes atteintes du cancer du sein recrutées au niveau du centre hospitalo-universitaire d'Oran.

Résultats

L'étude révèle que le cancer du sein touche des femmes relativement jeunes < 40 ans, et qui ont eu une ménarchie entre 13 et 14 ans (44,26 %), qui ont mené une première grossesse à terme à un jeune âge (42,23 %), et qui ont un nombre d'enfants compris entre 1 et 5 (46,32 %) ; ainsi que les patientes sont majoritairement consommatrices de contraceptifs oraux avec une fréquence de 64,15 %.

Conclusion

Les facteurs associés à une exposition prolongée à des œstrogènes endogènes tels qu'une puberté précoce, une ménopause tardive, ou une première grossesse tardive, figurent parmi les facteurs de risque les plus importants du cancer du sein. Les femmes utilisant des contraceptifs oraux courent ainsi un risque plus élevé par rapport aux femmes qui ne les utilisent pas.

* Auteur correspondant

Laboratoire de biologie de développement et de différenciation, département de biologie, Université d'Oran, Algérie
Département de Pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Oran, Algérie

27

Détection du virus Epstein-Barr dans le cancer du sein : étude d'une population de l'Ouest algérien

R. Yahia¹, C. Zaoui^{*1,2}, H. Mellouli³, T. Sahraoui¹ et F.Z. El Kébir¹

Dans l'Ouest algérien, le cancer du sein occupe le 1^{er} rang. Il représente 30 % des cancers de la femme. L'étiologie de ce cancer reste méconnue en outre des études ont rapporté la présence du génome du virus Epstein-Barr (EBV) dans les cellules tumorales de cancer du sein principalement dans les types infiltrants. Ceci suggère un rôle potentiel de l'EBV dans la progression tumorale [1, 2].

Objectif

Tester différentes techniques en vue de cerner l'effet de l'EBV dans le développement des carcinomes mammaires. Nous avons essayé d'apporter un éclaircissement quant à la présence des marqueurs sérologiques tumoraux impliqués dans le cancer du sein.

Méthode de travail

Cette étude a porté sur 24 patientes de l'Ouest algérien, de janvier 2009 à juin 2009 au service de gynécologie (CHUO), à l'institut Pasteur de Sidi Ferruj et au laboratoire de biologie du développement et de la différenciation. Les techniques utilisées : histologique sur des coupes congelées, la technique Elisa, immunofluorescence et western blot [3].

* Auteur correspondant

1 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation, Faculté des Sciences ; Université d'Oran, Algérie

2 Département de Pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Oran

3 Institut Pasteur, Alger, Algérie

Résultats

Les âges extrêmes sont 28 et 73 ans avec une moyenne de 45,83 ans. Le sein gauche est le siège le plus retrouvé et les carcinomes canaux infiltrants (CCI) prédominent, la majorité des sérums explorés affichent des profils sérologiques positifs : l'anticorps IgG VCA, positif chez 20 patientes/24, IgA VCA et IgG EA chez 2/24, les anticorps EBNA19/24 et l'anticorps IgM VCA se révèle négatif chez toutes les patientes.

Conclusion

Nos résultats sont en concordance avec ceux retrouvés dans la littérature. L'association entre l'EBV et l'étiologie du cancer du sein reste à élucider [4].

Références

1. Arbach H, Viglasky V, Lefeu F *et al.* (2006) Epstein-Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (Taxol). *J Virol* 80: 845-53
2. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E *et al.* (1999) Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 91: 1376-81
3. Ji MF, Wang DK, Yu YL *et al.* (2007) Sustained elevation of Epstein-Barr virus antibody levels preceding clinical onset of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 96: 623-30
4. He JR, Song EW, Ren ZF (2009) Research advancement on relationship between Epstein-Barr virus and breast cancer. *Ai Zheng* 28: 827-30

28

LORHA : analyse intermédiaire des patientes traitées par trastuzumab pour un cancer du sein HER2 positif en 1^{re} ligne sans progression depuis 3 ans

O. Tredan¹, B. You², P. Beuzeboc³, D. Coeffic⁴, A. Lortholary⁵, S. Delée^{*6}, T. De La Motte Rouge⁷, L. Arnould⁸, F. André⁹ et J.-M. Ferrero¹⁰

Contexte

Depuis plus de 10 ans, le traitement du cancer du sein métastatique (CSm) HER2 positif en 1^{re} ligne est basé sur l'utilisation du trastuzumab (T) associé à un taxane. Dans plusieurs études, il a été observé qu'un sous-groupe de patientes (Ptes) n'avait pas progressé après une 1^{re} ligne de traitement par T [1, 2]. Afin d'identifier cette population, l'étude LORHA a été réalisée.

Méthodes

Cette étude française ambispective, multicentrique, non interventionnelle a pour objectif principal de décrire les caractéristiques cliniques et tumorales des patientes ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ traité par T en 1^{re} ligne sans progression de la maladie pendant au moins 3 ans. La survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), les modalités d'administration du traitement et la tolérance étaient également collectées. Une analyse exploratoire des biomarqueurs est planifiée. Sont présentées ici les données d'inclusion basées sur une analyse intermédiaire prévue au protocole.

* Auteur correspondant

1 Institut Léon Bérard 69008 Lyon, France

2 Hôpital Lyon Sud 69495 Pierre Bénite, France

3 Institut Curie 75005 Paris, France

4 Clinique Hartmann, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

5 Centre C. de Sienne, 44202 Nantes, France

6 Laboratoire Roche SAS, 92650 Boulogne-Billancourt, France

7 Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

8 Centre GF. Leclerc, 21034 Dijon, France

9 Institut G. Roussy, 94805 Villejuif, France

10 Centre A. Lacassagne, 06000 Nice, France

Résultats

Au total, 159 Ptes ont été incluses entre mars et octobre 2011 parmi lesquelles 110 Ptes évaluable. L'âge médian était de 59 ans (34-95). Les caractéristiques tumorales au diagnostic initial étaient : carcinome canalaire infiltrant chez 96 Ptes (88 %), récepteurs hormonaux positifs chez 63 Ptes (58 %) et un stade I-II chez 52 Ptes (50 %). Trente-six Ptes (33 %) avaient un CSm *de novo* ou un cancer du sein avancé (CSa). Parmi les localisations secondaires, 47 % étaient osseuses (51 Ptes), 32 % étaient hépatiques (35 Ptes) et 20 % étaient pulmonaires (22 Ptes). La durée médiane de traitement par T était de 4,1 ans (0,8-11) en 1^{re} ligne.

Le trastuzumab était associé à une chimiothérapie à base de taxane chez 86 Ptes (78 %). La SSP médiane était de 6,4 ans [4,9-x], la SG médiane n'a pas encore été atteinte. Treize effets indésirables liés au T (cardiaque ou arrêt de traitement) ont été recueillis rétrospectivement ; aucun n'a été considéré comme grave.

Conclusions

Dans cette population de Ptes longues répondeuses traitées par T en 1^{re} ligne pour CSm ou Csa HER2+, aucun profil clinique ou histologique particulier n'a été identifié par cette analyse intermédiaire. L'analyse des biomarqueurs pourra probablement permettre de mieux caractériser cette population de patientes.

Références

1. Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A *et al.* (2010) Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the Observational Hermine study *The Oncologist* 15: 799-809
2. Antoine EC *et al.* (2011) Suivi à long terme de patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ traitées par Trastuzumab en 1^{re} ligne : suivi à 7 ans de l'étude Hermine. Poster SFSPM.

29

Utilisation par une structure libérale en pathologie mammaire du *TissueSAFE*[®] : système de mise sous vide des prélèvements frais au bloc opératoire

B. Loridon^{*1}, E. Russ¹, H. Kafé¹, C. Riopel¹, J. Duclos¹ et R. Villet²

Introduction

Le formaldéhyde ayant été classé carcinogène classe I par IARC, la suppression du formol au bloc opératoire dans une structure hospitalière semi-privée a été demandée. Ainsi, nous a été proposé un système de mise sous vide (*TissueSAFE*[®]) des prélèvements à l'état frais au bloc opératoire [1].

Objectif

Évaluer en pathologie mammaire la faisabilité et l'utilisation en routine du *TissueSAFE*[®].

Matériels et méthodes

Prélèvements frais placés dans des sachets dédiés, soumis à un vide poussé. Les sachets hermétiquement fermés par thermosoudage, sont placés à 4° puis transportés (délai maximum de 72 heures) au cabinet de pathologie dans une mallette isotherme. Au cabinet, fixation habituelle au formol tamponné.

Après une phase de test réalisée sur quelques pièces opératoires (chirurgie digestive, orthopédique, etc.), nous avons élargi l'utilisation du *TissueSAFE*[®] à la chirurgie mammaire : exérèse des microcalcifications, tumorectomie, ganglion sentinelle, mastectomie, curage axillaire. Avant la mise sous vide, si la taille

* Auteur correspondant

1 Centre de Pathologie Passy, 19 Rue de Passy, 75016 Paris, France

2 Service de chirurgie viscérale et gynécologique, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 75012 Paris, France

tumorale le permet, un prélèvement est effectué lors de l'examen extemporané puis fixé au formol.

Résultats

Nous rapportons des résultats préliminaires en pathologie mammaire, ceux-ci étant, à notre connaissance, les premiers en France de l'utilisation en pathologie mammaire du TissueSAFE®. Ces résultats, superposables à ceux obtenus pour les autres organes [2], sont très satisfaisants.

- Examen macroscopique : forme de la pièce respectée, taille tumorale conservée ; parfois cependant repérage difficile des ganglions d'un curage axillaire.
- Examen histologique : excellente préservation tissulaire, la morphologie étant identique à celle du prélèvement de la même tumeur fixée au formol ou examinée sur biopsie. Les microcalcifications sont préservées.

Les études immunohistochimiques et FISH sont de bonne qualité, les résultats étant superposables pour la même tumeur sur pièce opératoire et sur biopsies. L'évaluation de la préservation des acides nucléiques est en cours.

Discussion

Cette méthode présente l'avantage du contrôle par le pathologiste de la phase pré-analytique : contrôle du temps d'ischémie froide et de la fixation (type et volume du fixateur, durée fixation). Cette maîtrise de la phase pré-analytique est particulièrement importante en pathologie mammaire où la qualité de l'évaluation immunohistochimique des facteurs guidant la thérapeutique dépend partiellement du temps de fixation. Cette méthode permet aussi de prélever une partie de la pièce fraîche au cabinet pour tumorothèque. En revanche, le traitement des pièces fraîches à l'arrivée au cabinet augmente le temps macroscopique. Cependant, de nouveaux sachets plus résistants sont étudiés, le même sachet permettant la procédure TISSUESafe® et la fixation formolée. Celle-ci débutant seulement à l'arrivée de la pièce au cabinet, le rendu du résultat sera légèrement retardé. La contrainte pour le coursier (déposer rapidement les pièces au cabinet après ramassage au bloc opératoire) doit être considérée. La qualité du maintien de l'intégrité des acides nucléiques pourrait être un facteur limitant. Les premiers résultats publiés en ce domaine semblent prometteurs [3].

Conclusion

Méthode innovante et prometteuse, permettant au pathologiste de contrôler la phase pré-analytique, essentielle, dans une démarche d'assurance qualité et de standardisation, particulièrement en pathologie mammaire.

Références

1. Bussolati G, Chiusa L, Cimino A *et al.* (2008) Tissue transfer to pathology labs: under vacuum is the safe alternative to formalin. *Virchows Arch* 452: 229-31
2. Loridon B, Russ E, Kafé H *et al.* (in press) Utilisation en routine du TISSUESafe : système de mise sous vide des prélèvements à l'état frais au bloc opératoire. Expérience d'une structure libérale sur 21 mois. Communication affichée Assises Pathologie 2012. *Ann Pathol*
3. Sappino A, D'Armento G, Molinaro L *et al.* (2009) Gene expression profiling in under-vacuum stored breast carcinoma: A pilot study. *Virchows Arch* 455: 539

30

Étude prospective de l'impact de l'utilisation du test de 21 gènes, le Recurrence Score, sur les décisions thérapeutiques prises chez les femmes ayant un cancer du sein à un stade précoce HER2 négatif et avec des récepteurs aux œstrogènes positifs

J. Gligorov*, X.-B. Pivot, H.-L. Naman, W. Jacot, D. Spaeth, J.-L. Misset, R. Largillier, J.-L. Sautiere, A. de Roquancourt, C. Pomel, P. Rouanet, R. Rouzier et F.-M. Penault-Llorca

Rationnel

Le test de 21 gènes, OncotypeDX® – Recurrence Score® (RS), est un test validé qui aide à choisir le meilleur traitement chez des femmes ayant un cancer du sein à un stade précoce Her2-négatif et avec des récepteurs aux œstrogènes positifs en situation adjuvante. Les attitudes thérapeutiques varient considérablement entre les pays. Cette étude multicentrique est la première à évaluer l'impact de l'utilisation du tests OncotypeDX® dans le contexte français.

Méthodes

Un total de 100 patientes consécutives ayant un cancer du sein RO+, HER2-négatif, N- ou pN1 (mi) ont été incluses. La proportion totale de changements de recommandations thérapeutiques, les changements d'une chimiohormonothérapie à une hormonothérapie seule et les changements d'une hormonothérapie à une chimiohormonothérapie ont été enregistrés. Les oncologues médicaux ont rempli un questionnaire concernant leur niveau de confiance dans leurs

* Auteur correspondant
Intergroupe Francilien Sein, France

recommandations avant et après avoir pris connaissance du RS de la patiente. Les résultats de l'étude sont présentés ici.

Résultats

Sur les 100 patientes incluses, 96 sont évaluables. Avant OncotypeDX® une chimiohormonothérapie avait été recommandée pour 52 % des patientes et une hormonothérapie seule pour 48 %. Après réception du RS, une chimiohormonothérapie a été recommandée pour 26 % des patientes et une hormonothérapie seule pour 74 %. Le RS a entraîné un changement de décision thérapeutique dans 36 % des cas. La réduction globale du nombre de chimiothérapies recommandées est statistiquement significative ($p < 0,001$). Parmi les patientes pour lesquelles initialement une chimiohormonothérapie avait été recommandée, 60 % se sont vues finalement proposer une hormonothérapie seule après obtention du RS. Parmi les patientes devant initialement recevoir une hormonothérapie seule, 11 % ont finalement reçu une chimiohormonothérapie après obtention du RS. Les cliniciens ont déclaré une augmentation significative de leur confiance en leurs décisions thérapeutiques ($p < 0,001$) lorsqu'ils ont eu connaissance du RS.

Conclusion

Ce sont les premières données concernant l'utilisation d'OncotypeDX® en France. L'utilisation d'OncotypeDX® a engendré une proportion significative de changements de décisions thérapeutiques et une réduction nette de l'utilisation de chimiothérapie. Ces données sont cohérentes avec celles des autres pays tels que l'Allemagne, l'Espagne, le Royaume-Uni et les États-Unis.

31

Étude comparative de deux signatures génomiques Mammaprint® et OncotypeDX® sur une série de 68 patientes présentant un cancer du sein, hormono-dépendant sans expression de HER2

B. Poulet, K.-B. Clough et E. Levy

Texte non parvenu

32

Grade histologique des cancers du sein sur pièce opératoire et biopsie – Étude comparative et analyse des marqueurs de prolifération sur biopsie

C. Monnin^{*1}, F. Vitte¹, C. Gay², S. Rossier³ et C. Lassabe¹

Sujet

Cette étude porte sur 100 patientes présentant un cancer du sein. Le grade *Scarff* Bloom et Richardson (SBR) modifié a été comparé sur biopsie et pièce opératoire ainsi que le score de mitoses et l'index de prolifération Ki-67.

Objectifs

La corrélation entre score SBR modifié par Ellis réalisé sur pièce opératoire et biopsie est considérée comme moyenne. Cette étude a pour objectif d'analyser ces différences et d'évaluer l'apport de la fraction de prolifération avec le marqueur Ki-67.

Matériel et méthodes

Au cours de l'année 2011, 100 cas consécutifs de cancers du sein sans traitement néoadjuvant suivis au centre hospitalier Belfort Montbéliard ont été inclus avec étude histologique des biopsies et pièces opératoires en hématéine éosine et immunomarquage.

La moyenne d'âge était de 55 ans (de 40 à 90 ans). La taille moyenne tumorale de 1,7 cm (de 0,4 cm à 10 cm) avec une répartition hétérogène du *T* (fig. 1).

Nous retrouvons les types histologiques suivants : carcinome canalaire *n* = 77, lobulaire *n* = 18, métaplasique *n* = 1, tubuleux *n* = 2, apocrine *n* = 1, médullaire *n* = 1.

* Auteur correspondant

1 Service d'anatomie pathologique, Centre hospitalier Belfort Montbéliard, 90016 Belfort, France

2 Service de gynécologie, Centre hospitalier Belfort Montbéliard, 90016 Belfort, France

3 Service de radiologie, Centre hospitalier Belfort Montbéliard, 90016 Belfort, France

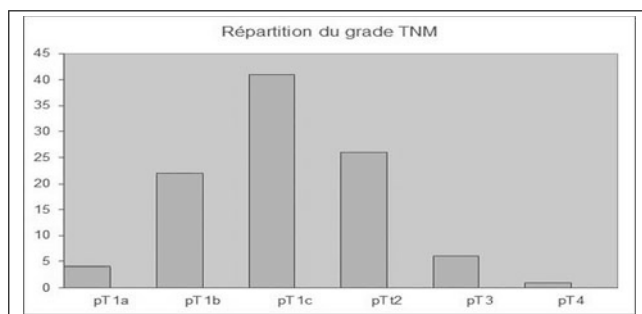


Figure 1 – Grade histologique des cancers du sein.

Une étude de la prolifération cellulaire a été réalisée en utilisant d'une part le compte de mitose sur l'examen morphologique et, d'autre part, en immunohistochimie, avec l'anticorps anti-Ki-67, marqueur nucléaire spécifique des cellules en cycle cellulaire de la phase G1 à la phase M.

Le compte de mitose est réalisé sur 10 champs au fort grandissement ($\times 400$ diamètre $\times 0,61$ mm) sur la coloration HE et le score rapporté selon les recommandations de Ellis : score 1 de 0 à 10 mitoses, score 2 de 11 à 21 mitoses et score 3 nombre de mitoses supérieur à 22 mitoses [1].

L'étude immunohistochimique est faite avec un AC anti-Ki-67 avec témoin externe (anticorps anti-Mib1, dilué au 1/50^e, Benchmark XT Ventana). La fraction de croissance est réalisée sur biopsie par un comptage de 100 cellules en retenant le marquage nucléaire quelle que soit son intensité [2].

L'étude statistique est réalisée en utilisant le test statistique de comparaison de Wilcoxon-Mann-Withney.

Résultats

L'analyse des prélèvements biopsiques permet de retrouver 29 cas grade I, 53 cas grade II et 18 cas grade III. Sur pièce opératoire, les résultats sont les suivants : 26 cas grade I, 52 cas grade II et 23 cas grade III.

La correspondance pour l'architecture, le score nucléaire et le score mitotique sont respectivement de 93 %, 93 % et 75 %.

La raison première de différence de grade entre biopsie et pièce opératoire porte sur le score mitotique.

Concernant le compte de mitoses, sur biopsies on note score 1 $n = 82$ score 2 $n = 13$ score 3 $n = 5$, alors que sur pièces opératoires on retrouve score 1 $n = 60$, score 2 $n = 31$, score 3 : $n = 9$ ($\kappa = 0,7$ %).

Le score mitotique est identique sur biopsie et pièce opératoire dans 75 des 100 tumeurs et est toujours sous-évalué dans les 25 % des autres cas.

Aucun des carcinomes lobulaires ne présente de modification du grade SBR.

L'index de prolifération Ki-67 varie de 5 à 90 % sur cette série de biopsies et pièces opératoires avec une bonne corrélation.

Sur pièce opératoire pour un score mitotique 1 ; Ki-67 varie de 5 à 15 %, pour un score mitotique 2 ; Ki-67 de 20 à 40 % ; pour un score mitotique 3 Ki-67 de 30 à 90 %. Ki-67 est mesuré sur biopsie entre 15 à 40 % en cas de modification de score mitotique 1 à 2 et entre 25 à 90 % pour une modification de score mitotique de 1/2 à 3.

Conclusion

Dans cette série, le grade SBR modifié sur biopsie est sous-évalué dans 9 % des cas avec pour origine la sous-évaluation du score de mitose principalement.

Les facteurs de prolifération sont des facteurs pronostiques prépondérants dans le cancer du sein et le compte de mitose sur biopsie reste encore la référence [3]. Ce score peut être difficile à évaluer, en raison d'altérations cellulaires et nucléaires certainement liées au prélèvement, aux conditions de fixation, au volume tumoral analysable et à l'hétérogénéité tumorale. L'étude de l'index de prolifération Ki-67 sur biopsie peut être considérée comme mieux corrélée au score mitotique retrouvé sur pièce opératoire. Il reste cependant nécessaire de standardiser son évaluation et de valider des seuils.

Références

1. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer .The value of histological grade in breast cancer : experience from a large study with long – term follow up. *Histopathology* 19: 403-10
2. Dowsett M, Nielsen T, A'Hern R *et al.* (2011) Assesment of Ki-67 in breast cancer: recommendations from the international Ki-67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 103: 1656-64
3. Chang Kwok T, Rakha E, Lee A *et al.* (2010) Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 57: 212-9

33

D'un dépistage de masse à un dépistage organisé sur base individuelle dans les Mammobiles™ de la Province de Liège

B. Zegels^{*1}, S. Compère¹, J.-C. Parmentier¹, P. Maassen¹, G. Pire¹, P. Jeholet¹, R. Deloie¹ et E. Lifrange²

Introduction et objectif

Depuis 1992, le dépistage de masse du cancer du sein est organisé par la Province de Liège pour les femmes de 40 à 75 ans. Dès 2002, le dépistage pour la population cible de 50 à 69 ans a été réalisé dans le cadre d'un protocole d'accord entre le Gouvernement Fédéral Belge et les Communautés. Le dépistage pour les femmes de 40 à 49 ans et 70 à 75 ans est resté en charge et à l'initiative de la Province. Après 20 années de dépistage de masse provincial, nous voulions réévaluer ce dernier afin de prendre en compte de nouveaux paramètres dans nos recommandations (densité mammaire, antécédents...).

Méthode utilisée

Nous avons passé en revue les directives et recommandations suivantes :

- les *directives européennes* qui recommandent un dépistage biannuel pour les dames en bonne santé et asymptomatiques de 50 à 69 ans ;
- *l'arrêté de la Communauté Française* qui se base sur les directives européennes ;
- *l'avis de l'Académie Royale de Médecine* de Belgique (ARMB) [1] qui recommande un dépistage de masse pour la population cible de 50 à 69 ans chez les femmes asymptomatiques et sans facteur de risque particulier et considère que l'accès aux femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans ou de 70 ans et plus peut être encouragé. L'ARMB demande que soient référées systématiquement aux sénologues les femmes qui sont soit symptomatiques ou à haut risque, soit présentant des seins de densité élevée ;

* Auteur correspondant

1 Dépistage Mobile, Province de Liège, Belgique

2 Service de Sénologie CHU de Liège, Belgique

- *les recommandations du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) de Belgique* qui a établi dans son rapport de 2010 qu'il n'était pas opportun d'étendre le dépistage organisé du cancer du sein aux femmes dès l'âge de 40 ans, et a émis, début d'année, de nouvelles recommandations concernant ces femmes exposées à un risque accru [2].

Résultats

Après analyses, nous avons été confortés dans le maintien du dépistage de masse pour les femmes de 40 à 49 ans mais en y apportant quelques modifications :

- pour les femmes ayant des seins en involution grasseuse (Bi-Rads1) le dépistage ne sera plus annuel mais biannuel ;
- pour les femmes présentant des seins Bi-Rads3, le médecin lecteur pourra proposer un complément d'examen échographique ;
- un questionnaire déterminant les facteurs de risques encourus par les femmes fréquentant les Mammobiles™ a été mis en place et conditionne nos recommandations ;
- pour les femmes à très haut risque, identifiées en fonction des antécédents personnels et familiaux de cancer du sein ou des ovaires, un suivi en consultation de sénologie sera recommandé au médecin référent ;
- pour les femmes présentant des seins de densité très élevée (Bi-Rads4) ou des prothèses, un suivi sénologique sera également recommandé.

Conclusion

De cette façon, nous avons organisé pour les tranches où l'initiative nous est permise, un dépistage sur une base plus individuelle, en phase avec l'évolution de la médecine diagnostique et thérapeutique.

Le but de ce nouveau programme, mis en place depuis juin 2012, est de sensibiliser les médecins référents et leurs patientes aux facteurs de plus hauts risques de cancer du sein et si possible d'améliorer la sensibilité et la spécificité de notre travail.

Nous pensons qu'une telle approche pourrait également bénéficier aux tranches d'âges visées par le programme fédéral (50-69 ans) mais nous ne pouvons en prendre l'initiative.

Une évaluation du programme sera faite dans 2 ans.

Références

1. Académie Royale de Médecine (2011) Avis de l'Académie Royale de Médecine au sujet du dépistage du cancer du sein. Rev Med Liège 66 : 229-30
2. Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J (2012) Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru – Quelles techniques d'imagerie utiliser ? KCE Reports 172B

34

Intérêt d'une structure médico-infirmière pour le suivi des patientes sous chimiothérapie orale (cancer du sein métastatique)

M. Vincent*, L. Venat-Bouvet, O. Gasnier, V. Lebrun-Ly, S. Falkowski, S. Lavau-Denes, S. Leobon, C. Dufour, C. Tharet et N. Tubiana-Mathieu

Sujet de l'étude

Les thérapies orales sont en plein développement dans la prise en charge des tumeurs solides. Elles ne sont pas dénuées de toxicités et leur suivi à domicile demande une gestion extrêmement rigoureuse [1, 2].

Nous avons mis en place dans le service d'oncologie médicale du CHU de Limoges une gestion médico-infirmière de ces thérapies orales. Nous rapportons une étude observationnelle sur 30 patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique et traité par capécitabine utilisée seule ou associée à la navelbine ou au lapatinib, de décembre 2010 à décembre 2011.

Méthode

Le suivi des patientes était effectué autour d'une équipe médicale et paramédicale formée à cette prise en charge. Suite à la consultation médicale, un support adapté à la prise en charge thérapeutique du patient était remis lors de l'entretien avec l'infirmière référente. Des appels téléphoniques réguliers sur la base d'un questionnaire complété par l'infirmière étaient mis en place et contrôlé par un médecin.

Résultat

Sur les 30 patientes, 24 avaient un carcinome canalaire infiltrant, 6 un carcinome lobulaire infiltrant. Toutes étaient métastatiques avec 66 % de localisations osseuses et 52 % de localisations hépatiques. Les localisations étaient multiples chez 19 patientes.

* Auteur correspondant

Service d'oncologie médicale, CHU de Limoges, 87000 Limoges, France

La chimiothérapie orale était prescrite en 3^e ligne métastatique chez plus d'une patiente sur deux après traitement par taxanes et anthracyclines. La capécitabine était associée à la vinorelbine chez 15 patientes et au lapatinib chez 5 patientes.

Étaient répertoriés : le nombre d'appels téléphoniques des infirmières et des patientes (effectué entre la 1^{re} et la 4^e cure puis entre la 4^e et la 6^e cure), le nombre de consultations médicales, les toxicités en termes de jours d'hospitalisation, de nombre d'appels par les infirmières et par les patientes, et le type de toxicités.

Au total, 11 patientes ont été hospitalisées pour une durée moyenne de 9 jours (1-27 jours). Le principal motif était la gestion de toxicités (3 complications infectieuses, 3 toxicités hématologiques, 3 diarrhées de grade III, un syndrome mains-pieds de grade III et une insuffisance hépatique).

Treize patientes ont interrompu leur traitement et 3 ont bénéficié d'une réduction de dose devant une toxicité du traitement. L'adaptation de dose de ces patientes a été effectuée en ambulatoire. Il faut noter 15 appels de la part des patientes pour renseignements pratiques ou angoisse. La gestion était différente entre la 4^e et 6^e cure avec beaucoup moins d'appels (6 appels pour des suivis de bilan biologique, 5 appels des patientes pour renseignement pratique ou angoisse et une seule complication chez les 16 patientes suivies entre la 4^e et la 6^e cure).

Une étude préalable sur 70 sujets traités par chimiothérapie orale avait démontré les difficultés de suivi et de gestion des complications de ce type de patient en l'absence de structure adaptée.

Conclusion

Cette organisation médicale et infirmière est fondamentale pour l'éducation et le suivi des patients sous thérapies orales [3]. Elle permet une meilleure lisibilité pour une reconnaissance officielle d'une telle structure auprès des tutelles.

Références

1. Wood L (2012) A review on adherence management in patients on oral cancer therapies. *Eur J Oncol Nurs* 16: 432-8
2. Gerbrecht BM, Kangas T (2004) Implications of capecitabine (Xeloda) for cancer nursing practice. *Eur J Oncol Nurs* 8 (Suppl 1): S63-71
3. Chau I, Legge S, Fumoleau P (2004) The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 8 (Suppl 1): S41-53

35

**Administration sous-cutanée
du trastuzumab chez des patientes
avec cancer du sein HER2 positif de stade I-III :
résultats cliniques et développement**

X. Pivot^{*1}, E. Brain², M. Mousseau³, H. Bourgeois⁴, D. Coeffic⁵, G. Ismael⁶ et C. Jackisch⁷

Contexte

Le trastuzumab (Herceptin®) est un composant clé du traitement standard des patientes (pts) avec cancer du sein (CS) précoce HER2 positif [1] et est autorisé en administration intraveineuse (IV). La dose de charge initiale (8 mg/kg) est administrée en IV en 90 minutes, suivie par des doses d'entretien de 6 mg/kg/3 sem en 30 minutes. Une nouvelle formulation sous-cutanée (SC) de trastuzumab, avec une dose fixe de 600 mg et pour excipient une hyaluronidase recombinante humaine (rHuPH20), a été développée comme alternative au traitement IV. Cette formulation SC permet une administration rapide (< 5 minutes) améliorant potentiellement la praticabilité et la compliance du traitement.

L'essai récent de phase III au stade néoadjuvant HannaH (N = 596) avait pour objectif de démontrer la non-infériorité entre les formulations de trastuzumab SC et IV, basée sur les co-critères primaires (concentrations sériques résiduelles [$C_{\text{résiduelle}}$] avant chirurgie et taux de réponse pathologique complète [pCR]). Nous présentons ici les résultats du critère principal et de tolérance de l'étude HannaH [2].

* Auteur correspondant

1 CHU de Besançon, 25030 Besançon Cedex, France

2 Centre R. Huguenin, 92200 Saint-Cloud, France

3 CHU Michallon, 38700 Grenoble, France

4 Clinique V. Hugo, 72000 Le Mans, France

5 Institut D. Hollard, 38000 Grenoble, France

6 Hospital A. Carvalho, Jau, Brésil

7 Clinique Offenbach, Offenbach, Allemagne

Méthodologie

Les pts avec CS HER2 positif opérable, localement avancé ou inflammatoire, étaient randomisées pour recevoir 8 cycles de chimiothérapie (4 x docetaxel 75 mg/m² suivi de 4 x FEC 500/75/500 mg/m²) avec en concomitant soit trastuzumab SC toutes les 3 semaines (dose fixe de 600 mg) ou trastuzumab IV (8 mg/kg → 6 mg/kg). Après chirurgie, les pts continuaient trastuzumab SC ou IV pendant 1 an, avec un suivi additionnel de 2 ans.

Résultats

Les données de chirurgie étaient disponibles pour 274 pts (bras SC) et 278 pts (bras IV). La non-infériorité de trastuzumab SC a été démontrée pour les deux co-critères primaires. La moyenne géométrique de la $C_{\text{résiduelle}}$ avant chirurgie était de 69,0 µg/mL (coefficient de variation [CoV] : 55,8 %) dans le bras SC comparé à 51,8 µg/mL (CoV 52,5 %) dans le bras IV. Le ratio des moyennes géométriques $C_{\text{résiduelle SC}}/C_{\text{résiduelle IV}}$ était de 1,33 et la limite inférieure correspondante de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % était supérieure à la marge de non-infériorité préspecifiée. L'exposition au trastuzumab ($AUC_{0-21 \text{ jours}}$) était comparable dans les deux bras. Les estimations de pCR étaient de 40,7 % (bras IV) *vs* 45,4 % (bras SC). La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % (− 4,0 % ; + 13,4 %) de la différence en taux de pCR (SC-IV) était supérieure à la marge de non-infériorité préspecifiée (− 12,5 %). Le profil de tolérance globale de trastuzumab SC a été en accord avec le profil de tolérance connu de trastuzumab IV.

Conclusion

Les résultats de l'essai HannaH établissent la non-infériorité de trastuzumab SC comparé à la formulation IV. Trastuzumab SC est aussi évalué par deux essais de phase II, multicentriques et internationaux : PrefHer et SafeHer. L'objectif de l'essai randomisé PrefHer (N = 400) est la préférence des pts pour la voie d'administration de trastuzumab : SC par un système d'injection à usage unique (SIU) ou par seringue et aiguille classique, *versus* IV (3). L'objectif de SafeHer (N = 2 500) est de confirmer la sécurité d'emploi et la tolérance de trastuzumab SC par injection SC classique ou par SIU (4). Ces essais évalueront le potentiel de trastuzumab SC pour une administration plus pratique et économique en temps et en ressources.

Références

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B *et al.* (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-72
2. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Muehlbauer S *et al.* (2012) 1BA Subcutaneous Administration of Trastuzumab in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer: Results From the Phase III Randomised, Open-label, Multi-centre Neoadjuvant-adjuvant HannaH Study. *Eur J Cancer* 48 (Suppl 1): S37
3. Pivot X, Knoop A, Curigliano G *et al.* (2012) 445 PrefHer: a Clinical Trial to Evaluate Patient Preference for Trastuzumab Administered Subcutaneously or Intravenously in Patients with HER2-positive Early Breast Cancer. *Eur J Cancer* 48 (Suppl 1): S176
4. Clinicaltrials.gov. SafeHer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566721>

36

Les réticences au dépistage organisé du cancer du sein : enquête auprès de 30 000 femmes ne répondant pas au dépistage organisé

M. Tomietto^{*1}, P. Soyer^{1,2}, C. Troester², C. Huchon¹ et D. Heitz¹

Introduction

En 2010, le taux de participation au dépistage organisé (DO) du cancer du sein était de 52 % au niveau national et de 40 % dans le département des Yvelines [1], inférieur aux objectifs du Plan Cancer (70 %) [2].

Objectif

Connaître les raisons de non-participation des femmes au dépistage organisé du cancer du sein dans les Yvelines. Identifier un ou des profil(s) de femmes ne répondant pas aux sollicitations, en vue d'une communication ciblée.

Matériel et méthodes

Réalisation d'une enquête qualitative et observationnelle au mois de septembre 2011 (à l'occasion d'« Octobre rose »). Envoi d'un questionnaire anonyme à 30 000 femmes âgées de 50 à 74 ans n'ayant pas répondu aux invitations et relances adressées par la structure de gestion du dépistage organisé des Yvelines (ADMY) depuis au moins 3 vagues successives.

Ce questionnaire sous forme de questions à choix multiples et de questions ouvertes, listait les différentes raisons de non-participation au dépistage, telles que la pratique d'un dépistage individuel (DI), les freins liés à l'examen mammographique lui-même, ou à la représentation de la maladie par les patientes. Les

* Auteur correspondant

1 Centre Hospitalier Intercommunal Poissy Saint-Germain, 78300 Poissy, France

2 Structure de gestion Dépistage organisé des cancers ADMY, BP 150 78153, Le Chesnay Cedex, France

réponses ont été comparées à l'aide du test du Chi² entre le groupe « dépistage individuel » et le groupe « aucun dépistage » (fig. 1).

Variables	DI (N=2615)	Non DI (N=411)	Total	p
Age	50-54 ans	560 (22,4%)	160 (40,4%)	p<0,001
	55-59 ans	262 (10,5%)	72 (18,2%)	
	60-64 ans	830 (33,1%)	73 (18,4%)	
	65-69 ans	482 (19,6%)	47 (11,9%)	
	70-74 ans	359 (14,3%)	44 (11,1%)	
Activité	En activité	691 (33%)	169 (57,9%)	p<0,001
	Retraitées	1340 (67%)	123 (42,1%)	
CSP	Agriculteurs, exploitants agricoles	9 (0,5%)	1 (0,3%)	p<0,001
	Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	47 (2,8%)	14 (4,4%)	
	Profession libérale	93 (5,6%)	10 (3,1%)	
	Fonction publique	471 (28,3%)	64 (20,2%)	
	Cadres et professions intellectuelles supérieures	351 (21,1%)	41 (12,9%)	
	Professions intermédiaires	96 (5,8%)	13 (4,1%)	
	Employés	250 (15%)	90 (30,3%)	
	Ouvriers	10 (0,6%)	6 (1,9%)	
	Sans activité professionnelle	339 (20,3%)	72 (22,7%)	
Situation familiale	Célibataire	114 (4,6%)	44 (11,2%)	p<0,001
	En couple, mariée	1882 (74,7%)	233 (59,6%)	
	Séparée, divorcée	291 (11,7%)	69 (17,7%)	
	Veuve	228 (9,1%)	45 (11,5%)	
Enfants	Moyenne du nombre d'enfants	1,9	2,1	p=0,006
	Oui Non	2263 (91%) 224 (9%)	348 (88,6%) 45 (11,5%)	p=0,122 NS
Cs med TT	Oui Non	2362 (95%) 125 (5%)	340 (87,4%) 49 (12,6%)	p<0,001
	Moyenne du nb de consultations	2,9	3,3	p=0,008
Cs gynéco	Oui Non	2080 (83,7%) 404 (16,3%)	100 (25,5%) 292 (74,5%)	p<0,001
	Moyenne du nb de cs	1	0,3	p<0,001
Communication	Oui Non	2448 (99,3%) 18 (0,7%)	382 (97,5%) 10 (2,6%)	p=0,001
Si oui : MT/gynéco	Oui Non	586 (24,2%) 1855 (75,8%)	78 (19,9%) 306 (80,1%)	p=0,084
Affiches	Oui Non	813 (33,2%) 1635 (66,8%)	134 (35,1%) 248 (64,9%)	p=0,472
Téléradio	Oui Non	1243 (50,8%) 1205 (49,2%)	227 (59,4%) 155 (40,6%)	p=0,002

Figure 1 – Questionnaire de l'enquête qualitative et observationnelle au mois de septembre 2011.

Résultats

Dans les Yvelines, 175 000 femmes sont concernées par la campagne de dépistage. Parmi celles-ci, 30 000 n'avaient jamais répondu aux diverses sollicitations successives, sans indiquer le ou les motifs de refus. Le questionnaire leur a donc été adressé. 10 % des femmes ainsi interrogées ont renvoyé leur questionnaire dans une enveloppe « T ». 3 087 questionnaires ont pu être analysés, et 3 026 exploités.

La majorité (85 %) des femmes ne répondant pas au DO avaient néanmoins un suivi mammographique régulier par DI. Les 15 % de femmes non suivies exprimaient alors différentes raisons de non-participation liées à l'examen lui-même (manque de temps 31 %, mauvais souvenir 30 %, peur de la douleur 15 %, peur de l'irradiation 26 %) ou à leurs représentations mentales de la maladie (peur du cancer 51 %, inutilité du dépistage en l'absence de symptôme 48 % ou d'antécédent familial 47 %, bonne hygiène de vie 43 %). La comparaison des variables socio-démographiques entre les 2 groupes « jamais dépistées » et « suivies par DI » a révélé des différences significatives au niveau de l'âge, de la catégorie socio-professionnelle de la situation familiale et du nombre annuel de consultations chez le médecin traitant ou le gynécologue.

Bien entendu, nous ne savons rien des 27 000 femmes n'ayant une fois de plus pas répondu aux sollicitations. Mais 30 % des femmes (100 femmes) ayant renvoyé le questionnaire ont passé une mammographie de dépistage dans le cadre du dépistage organisé dans les 3 mois après avoir contacté la structure de gestion.

Conclusion

La majorité des femmes ayant répondu au questionnaire signalaient être suivies hors DO. Le profil type de la femme ne se soumettant à aucun dépistage est plutôt jeune (50-64 ans), seule, en activité, de catégorie socio-professionnelle basse. Ces résultats devraient aider à élaborer les futures communications ciblées afin d'élargir la couverture mammographique de la population.

Références

1. InVS (2006) Dépistage du cancer du sein : que peut-on dire aujourd'hui des bénéfices attendus ? J Radiol 87 : 1902-6
2. InVS (2010) Évaluation du programme de dépistage du cancer du sein : Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2009-2010

37

Évaluation anatomoclinique et limites du traitement du cancer du sein à HMRUO

N. Ait Haimi^{*1}, D. Kara¹, S. Kouadri Mostefai¹, C. Zaoui^{2,3}, F.Z. El Kébir² et F. Haiba¹

Objectifs

Évaluation anatomoclinique du cancer du sein et limites du traitement conservateur.

Méthode de travail

Notre étude prospective, de janvier 2007 à mars 2012, réalisée au service de gynéco-obstétrique, hôpital militaire régional universitaire d'Oran (HMRUO). Ce travail intéresse 117 patientes, ayant droit à la prise en charge au sein du HMRUO, porteuses de tumeurs mammaires recrutées au service après confirmation du diagnostic par le triplet.

Résultats

Les âges extrêmes sont 25 et 78 ans dont 40 % des patientes sont âgées de moins de 40 ans avec une moyenne de 45 ± 3 ans. 70 % des cas sont T2 N0 M0 contre 10 % T1N0 M0 et 20 % de T3 et T4 avec métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses. Ces cas ont été découverts fortuitement après une autopalpation, une patiente avec microcalcifications a été découverte suite à des douleurs articulaires (métastase osseuse). Le type histologique dominant est le carcinome canalaire infiltrant (80 %) suivi par le lobulaire infiltrant (6 %), le sarcome phyllode (4 %), les carcinomes *in situ* et les hyperplasies atypiques dans 10 % des cas. Ces patientes ont bénéficié d'un traitement radical dans la majorité des cas.

* Auteur correspondant

1 Service de gynéco-obstétrique, Hôpital militaire régional universitaire d'Oran, Algérie

2 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation (LBDD), Oran, Algérie

3 Département de pharmacie, Faculté de médecine universitaire d'Oran, Algérie

Conclusion

Nos résultats montrent que le cancer du sein reste toujours au premier rang des cancers gynécologiques au sein de notre service avec limite du traitement conservateur lié à la non-disponibilité d'un plateau technique de radiothérapie et recherche du ganglion sentinelle.

38

Carcinomes mammaires invasifs du sous-type luminal dans une population de l'Ouest algérien

C. Zaoui^{*1,2}, K. Brahmi Seddiki^{2,3}, Z. Bekkouche², K. Terki⁵, B. Merad^{2,4} et F.Z. El Kébir²

La présence ou l'absence d'une protéine œstrogéno-réceptrice et d'un récepteur progestatif au niveau des cellules tumorales mammaires est un élément pronostique important [1, 2].

Objectifs

Détermination des caractéristiques clinicopathologiques et biologiques des carcinomes mammaires invasifs surexprimant les récepteurs œstrogéniques, dites luminales [3, 4].

Notre étude prospective, de juin 2008 à janvier 2012, réalisée au CHU d'Oran (clinique chirurgicale A) et au Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation avec la collaboration du laboratoire d'anatomopathologie du Dr Merad. Ce travail intéresse 108 patientes d'Oran porteuses d'un cancer mammaire invasif avec un statut positif des récepteurs œstrogéniques. La prise en charge est assurée par une équipe pluridisciplinaire. Ces patientes ont été sélectionnées selon des critères définis après confirmation du diagnostic par l'étude histologique et immunohistochimique.

* Auteur correspondant

1 Département de pharmacie, Faculté de médecine universitaire d'Oran, Algérie

2 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation (LBDD), Oran, Algérie

3 Chirurgie générale clinique chirurgicale A, CHUO, Oran, Algérie

4 Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologiques, Oran, Algérie

5 SEMEP EHU, Oran, Algérie

Résultats

L'âge de ces patientes est compris entre 20 et 75 ans (âge moyen $45 \pm 5,85$ ans), la taille post-chirurgicale pT2 (45 %), le grading SBRII prédomine (74 %), les tumeurs peu différenciées et indifférenciées G3 et G4 (56 %), l'envahissement des ganglions axillaires pN+ (59 %). Les statuts des récepteurs hormonaux et de HER2 identifiés par les anticorps DAKO : RP+ (66 %) , la HER2- (score 0 et 1) 52 %, HER2 (score 2+) 4 %, HER2+ (score 3+) 44 %, les tumeurs luminales A 52 %, les luminales B 44 % et 4 % indéterminées.

Conclusion

Ces résultats montrent que les tumeurs luminales sont (dans la majorité des cas) associées à la taille post-chirurgicale pT2, au grading SBRII, au statut ganglionnaire pN+. Il existe une tranche de cas avec un profil moléculaire indéterminé car nous ne disposons pas de réactifs pour effectuer l'hybridation *in situ*.

Références

1. Puztai L, Mazouni C, Anderson K *et al.* (2006) Molecular classification of breast cancer: limitation and potential. *Oncologist* 11: 868-77
2. Staaf J, Ringner M, Vallon-Christersson J *et al.* (2010) Identification of subtypes in Human Epidermal Growth Factor 2-positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol* 28: 1813-20
3. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D *et al.* (2000) Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 966-78
4. Gonçalves A (2010) Une signature moléculaire pronostique dans les cancers du sein surexprimant HER2. *Bull Cancer* 97

39

Cancer du sein de grade SBR III à Oran : quel pronostic ?

C. Zaoui^{*1,2}, Z. Bekkouche², K. Brahmi Seddiki^{2,3}, R. Yahia², K. Terki⁵, B. Merad^{2,4}
et F.Z. El Kébir²

Dans le cancer du sein, le grading SBR est un facteur pronostique important et indépendant pour le risque métastatique et la survie dans les deux groupes N+ et N-. Les tumeurs de grade SBR III sont dites de mauvais pronostic.

Objectifs

Détermination des caractéristiques clinicopathologiques et biologiques des carcinomes mammaires invasifs dans une population d'Oran.

Notre étude prospective, réalisée de décembre 2009 à décembre 2011, intéresse 120 patientes d'ORAN porteuses d'un cancer mammaire invasif du grading SBR III. La prise en charge est assurée par une équipe pluridisciplinaire. Ces patientes ont été sélectionnées selon des critères définis après confirmation du diagnostic par l'étude histologique.

Résultats

L'âge de ces patientes est compris entre 28 et 75 (âge moyen $46 \pm 4,52$ ans), la taille post-chirurgicale pT2 (63 %), l'envahissement des ganglions axillaires pN+ (64 %). Les statuts des récepteurs hormonaux et de HER2 identifiés par les anticorps DAKO sont : RE+ (20 %), RP+ (12 %), la coexpression des récepteurs hormonaux : RE-RP- (76 %), RE +RP- (12 %), RE-RP+ (4 %), RE+RP+ (8 %). HER2- (score 0 et 1) 52 %, HER2 (score 2 +) 8 %, HER2+ (score 3+)

* Auteur correspondant

1 Département de pharmacie, Faculté de médecine universitaire d'Oran, Algérie

2 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation (LBDD), Oran, Algérie

3 Chirurgie générale clinique chirurgicale A, CHUO, Oran, Algérie

4 Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologiques, Oran, Algérie

5 SEMEP EHU, Oran, Algérie

40 %. Les tumeurs triples négatives représentent 48 %, les lumineales A 12 %, les lumineales B 8 % et les HER2+ 32 %.

Conclusion

Ces résultats montrent que le grading SBRIII est associé à la taille post-chirurgicale pT2, au statut ganglionnaire pN+, aux tumeurs triple négatives.

40

Étude observationnelle rétrospective de patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et traitées par Navelbine® oral

F. Mefti^{*1}, M. Saghatchian², J.-L. Mouysset³, J.-E. Kurtz⁴ et H. Simon⁵

Sujet de l'étude

Il s'agissait d'un recueil rétrospectif de données de patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et ayant reçu, au cours de leur parcours thérapeutique au moins une ligne de traitement à base de Navelbine® oral, chimiothérapie anticancéreuse (CT) utilisée en routine dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Objectif

Cette étude avait pour objectif de décrire le profil des patientes traitées par Navelbine® oral et d'identifier la place du traitement dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique.

Les patientes incluses dans cette étude ont été traitées par Navelbine® oral après janvier 2006 et le traitement était achevé au moment de l'inclusion.

Le recueil des données a été fait *via* un questionnaire complété par les investigateurs sur un site internet sécurisé.

Résultats

Entre le 15 octobre 2011 et le 17 février 2012, 174 patientes ont été incluses dans 23 centres participants. L'analyse portait sur 167 observations exploitables (3 patientes renseignées incomplètement et 4 patientes incluses à tort).

* Auteur correspondant

1 Hôpital René Huguenin, 92200 Saint-Cloud ; Institut Curie, 75005 Paris, France

2 Institut de cancérologie Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

3 Polyclinique Rambot-Provençale, 13100 Aix-en-Provence, France

4 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

5 Hôpital Morvan CHU, 29200 Brest, France

L'âge médian des patientes était de 62 ans [22-89]. Les patientes étaient RH+ dans 70 % des cas et 20 % d'entre elles étaient HER2+. Les patientes avaient été diagnostiquées de leur cancer du sein à un stade localisé dans 2/3 des cas (65 %) et à un stade métastatique pour 1/3 d'entre elles (35 %). Pour les patientes diagnostiquées à un stade localisé, l'âge moyen à l'initiation du traitement était de 55 ans et le statut HER2 était positif pour 15 % d'entre elles. Chez les patientes métastatiques d'emblée, l'âge moyen était de 61 ans et le taux de patientes HER2+ s'élevait à 31 %. La localisation osseuse des métastases était prédominante (63 %), exclusivement osseuse chez 17 % des patientes et exclusivement viscérale chez 31 % d'entre elles. Des métastases multiples étaient rencontrées dans 59 % des cas.

L'initiation du traitement intervenait en moyenne 13 mois après l'instauration de la première ligne métastatique (L1) ; 94 % des patientes avaient reçu Navelbine® oral entre la L1 et la troisième ligne (L3) de traitement, en deuxième ligne (L2) dans 43 % des cas. Chez les patientes HER2+, la prescription en L2 était de 56 %. La durée moyenne du traitement était de l'ordre de 26 semaines quelle que soit la ligne de L1 à L3. L'âge médian des patientes à l'initiation du traitement diminuait de 67 ans en moyenne en L1 à 55 ans en L3. La proportion des patientes de plus de 75 ans diminuait entre L1 et L3 à l'inverse des patientes de moins de 55 ans.

Navelbine® oral était instaurée en monothérapie dans 46 % des cas quelle que soit la ligne et en L1 pour 1/3 des patientes (33 %). Toutes lignes confondues, la polychimiothérapie exclusive était prescrite dans 38 % des cas ; en L1, le taux était de 57 %. Navelbine® oral était associée avec une thérapie ciblée dans 16 % des cas. Les taux de prescription conjointe de Navelbine® oral avec Xeloda® ou avec Herceptin® représentaient respectivement 67 % et 20 % des associations rencontrées.

Conclusion

Le profil des patientes incluses dans cette étude correspond à la population traitée en pratique courante.

Dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, le traitement par Navelbine® oral une option valide pour une utilisation précoce, en L2 mais également en L1, en particulier en association ou chez les patientes plus âgées. La durée de traitement reste constante quelle que soit la ligne de traitement (de L1 à L3). Navelbine® oral est prescrite en monothérapie comme en association et pour des localisations métastatiques osseuses comme viscérales.

41

Carcinomes mammaires invasifs avec envahissement ganglionnaire dans une population de l'Ouest algérien : caractéristiques clinicopathologiques et biologiques

K. Brahmi^{*1,2}, C. Zaoui^{2,3}, S. Seddiki¹, B. Merad Boudia^{2,4} et Z.F. El Kébir²

L'envahissement des ganglions axillaires constitue pour l'instant le facteur pronostique le plus important pour prédire les rechutes métastatiques et la survie des patientes (Fitzgibbons *et al.* ; 2000). Pour qu'il soit correctement établi, un nombre minimum de 10 ganglions axillaires doit être prélevé (niveaux I et II de BERG). De nombreuses études ont montré que les patientes ayant un envahissement des ganglions locorégionaux, prouvé histologiquement, ont un pronostic plus défavorable. La survie globale à 10 ans passe de 75 % pour les patientes dites pN- à 25-30 % pour les patientes dites pN+.

Objectifs

Détermination des caractéristiques clinicopathologiques et biologiques des carcinomes mammaires invasifs avec envahissement ganglionnaire.

Méthode de travail

C'est une étude prospective de 108 patientes porteuses d'un cancer du sein réalisée de juin 2008 à janvier 2012, à la CCA (CHU d'ORAN) et au Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation (LBDD) avec la collaboration du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique.

* Auteur correspondant

1 Chirurgie générale clinique chirurgicale A, CHUO, Oran, Algérie

2 Laboratoire de biologie du développement et de la différenciation (LBDD), Oran, Algérie

3 Département de pharmacie, Faculté de médecine universitaire d'Oran, Algérie

4 Laboratoire de cytologie et d'anatomie pathologiques, Oran, Algérie

Résultats

L'âge de ces patientes est compris entre 20 et 75 ans (âge moyen $46 \pm 3,85$), 56 % pT2, 54 % de SBRII, tumeurs peu différenciées et indifférenciées G3 et G4 (63 %), les statuts des récepteurs hormonaux et de HER2 identifiés par les anticorps DAKO sont : RE– RP– (63 %), la HER2– (score 0 et 1) 52 %, HER2 (score 2+) 8 %, HER2+ (score 3+) 40 %. Ces tumeurs sont du profil luminal A 12 %, luminal B 8 %, HER2 32 %, triple négatives 40 % et 8 % avec un profil indéterminé.

Conclusion

Ces résultats montrent que les CCI avec envahissement ganglionnaire sont (dans la majorité des cas) associées à un pT2 , au grading SBRII , RH– et HER2+.

42

Apport d'un scanner dosimétrique pré-thérapeutique pour la délinéation du lit tumoral des cancers du sein traités par chimiothérapie néoadjuvante

A. Petit^{*1}, P. Lagarde¹, M. Debled², C. Tunon de Lara³, S. Belhomme¹ et C. Breton-Callu¹

Introduction

Le rôle du complément de dose du lit opératoire (*boost*) dans les carcinomes mammaires invasifs est soutenu par deux études randomisées [1, 2]. La pose de clips au niveau du lit opératoire améliore le repérage de la cavité opératoire et diminue la variabilité interobservateur [3]. Néanmoins, la délinéation de ce volume cible en radiothérapie externe peut être délicate spécialement en cas de larges tumeurs, requérant des techniques oncoplastiques.

Objectif

Évaluer l'apport d'un scanner dosimétrique pré-thérapeutique réalisé en position de traitement dans la délinéation du *boost*, pour les patientes relevant d'une chimiothérapie néoadjuvante pour carcinome mammaire invasif.

Matériel et méthodes

Avant le début de la chimiothérapie néoadjuvante, un scanner sans injection en position de traitement était réalisé, le radiothérapeute ayant préalablement repéré la tumeur palpable au moyen d'un marqueur fiduciaire externe. À l'issue de la chimiothérapie, toutes les patientes ont bénéficié d'une tumorectomie avec pose

* Auteur correspondant

1 Département de radiothérapie, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

2 Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

3 Département de chirurgie, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

de clips au niveau du lit opératoire et curage axillaire homolatéral. Un nouveau scanner dosimétrique dans les mêmes conditions était réalisé 4 à 6 semaines après la chirurgie. La tumeur était délinéée sur le scanner préthérapeutique en ajoutant une marge isocentrique de 5 mm pour définir le volume cible anatomoclinique (CTV). Le *boost* était délinéé sur le scanner postopératoire à partir des clips et des remaniements du lit opératoire visibles sur le scanner. Les volumes étaient délinéés par deux radiothérapeutes en aveugle.

Une fusion des images pré- et postopératoire était réalisée à l'aide du logiciel de planification.

La concordance interobservateur et la concordance des volumes avant et après exérèse étaient évaluées, pour chacun des observateurs, par le calcul de l'indice de conformité, en utilisant un logiciel d'analyse (Artiview version 2.6.0; Aquilab, Lille, France).

Résultats

Dix-neuf patientes ont été incluses entre juin 2009 et mars 2011. Deux patientes ont été exclues de l'analyse, la tumeur primitive n'étant pas repérable sur le scanner initial. L'âge médian était de 48 ans (36-67) et la taille tumorale de 50 mm (36-67).

Pour le CTV, le volume médian était respectivement pour chaque observateur de 68 cc et 82,5 cc, avec un indice de conformité de 0,80 (0,11-0,99). Pour le *boost*, le volume médian était de 56 cc et 86 cc, avec une concordance à 0,56 (0,16-0,75).

Pour chaque observateur, la concordance de volume entre les scanners pré- et postopératoire était de 0,15 (0,02-0,49 et 0-0,56). Dans un seul cas, pour chacun des observateurs, l'analyse volumétrique n'a retrouvé aucune concordance.

Le pourcentage de chevauchement des volumes de CTV et *boost* était respectivement pour chaque observateur entre 0 et 10 % pour 4 et 6 patientes, entre 10 et 25 % pour 10 et 7 patientes et entre 25 et 100 % pour 3 et 4 patientes.

Conclusion

Les résultats confirment l'intérêt des clips chirurgicaux pour guider la délinéation du *boost*, particulièrement après chirurgie large ou technique oncoplastique.

Les développements de la radiothérapie peropératoire pourraient permettre de s'affranchir des incertitudes de délinéation du *boost*. Une étude prospective devra être réalisée afin de répondre à cette question.

Références

1. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C *et al.* (1997) Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963-8
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM *et al.* (2007) Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-Year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25: 3259-65
3. Van Mourik AM, Elkhuizen PH, Minkema D *et al.* (2010) Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 94: 286-91

43

Mode d'entrée dans la maladie cancer du sein au sein de l'Institut du Sein du CHU de Limoges entre 2002 et 2011

D. Kanoun^{*1}, T. Gauthier¹, Y. Aubard¹ et P.-M. Preux²

Objectifs

Mettre en évidence une évolution dans le mode de diagnostic du cancer du sein au cours des 10 dernières années au sein de l'Institut du Sein du CHU de Limoges.

Matériel et méthodes

Étude épidémiologique rétrospective descriptive visant à évaluer principalement l'évolution du mode de découverte de la maladie « cancer du sein » : dépistage de masse ou individuel, découverte par la patiente, par le médecin traitant, lors d'un bilan d'une métastase ou par un autre médecin spécialiste chez les patientes traitées à l'Institut du Sein du CHU de Limoges, entre 2002 et 2011. Les objectifs secondaires regroupent l'évaluation de l'évolution des types histologiques (carcinome intracanaulaire, carcinome canalaire infiltrant et carcinome lobulaire infiltrant) et de la taille tumorale (T0, T1, T2, T3 ou T4 selon la classification OMS).

Résultats

Durant cette période, 2 041 patientes ont été traitées. L'âge moyen lors du diagnostic de cancer du sein était de 60,15 ans (23-99) ; 59,24 % des cancers ont été découverts de façon clinique : 38,95 % par les patientes elles-mêmes, 5,34 % par un médecin spécialiste autre que gynécologue, 3,38 % par un gynécologue, 3,13 % par le médecin traitant. Le dépistage mammographique a permis de découvrir 45,76 % des cancers du sein : 29,25 % lors de la campagne de dépistage et

* Auteur correspondant

1 Institut du sein, Hôpital de La Mère et de l'Enfant, 87042 Limoges Cedex, France

2 Unité fonctionnelle de recherche clinique et biostatistique, Faculté de Médecine de Limoges, 87025 Limoges Cedex, France

16,51 % par dépistage individuel. Les augmentations étaient significatives pour les nombres de cancers ($p < 0,0001$), les découvertes par le dépistage individuel ($p = 0,00018$), de masse ($p < 0,0001$), et par un autre spécialiste ($p = 0,032$). D'un point de vue histologique, les CCI, les CLI, les CCIC et autres carcinomes représentaient respectivement 61,24 %, 18,96 %, 10,92 % et 8,81 % des cas. L'augmentation au cours de la période étudiée était significative uniquement pour les CCI ($p = 0,005$) et les CLI ($p = 0,024$). La taille tumorale au moment de la découverte était majoritairement infraclinique, soit T0 (43,31 %).

Les stades T1, T2, T3 et T4 représentaient respectivement 25,33 %, 17,25 %, 5,24 % et 6,90 %.

L'augmentation était significative uniquement pour les T3 ($p = 0,016$).

Dans la classe d'âge des 50-74 ans, le mode de découverte par dépistage individuel ou de masse a augmenté significativement ($p < 0,0001$). Les stades T2 ($p = 0,02$) et les CIC ($p = 0,016$) ont augmenté significativement (0,02).

Chez les 355 patientes > 74 ans, le cancer a été majoritairement diagnostiqué par les patientes elles-mêmes ($p = 0,006$). Les stades T2 ont augmenté significativement ($p = 0,01$).

Chez les 477 patientes de moins de 50 ans, aucune tendance significative n'a pu être mise en évidence.

Conclusion

Le mode de diagnostic de cancer du sein par mammographie a augmenté significativement au fil du temps. Devant l'augmentation du nombre de cas et de stades localement avancés après 74 ans, une extension du dépistage organisé au-delà de 74 ans pourrait être discutée.

44

Mastectomie pour marges d'exérèse insuffisantes après réduction mammaire oncoplastique : comment l'éviter, comment la gérer ?

A. Baratte^{*1}, F. Bodin², T. Awada², C. Bruant² et C. Mathelin³

Introduction

La réduction mammaire oncoplastique (RMO) est une solution élégante pour traiter de façon conservatrice certains cancers du sein, tout en préservant une esthétique acceptable de la poitrine. Elle est classiquement proposée pour des tumeurs inférieures à 5 cm de diamètre, selon le degré d'hypertrophie mammaire. Cependant, en cas d'excision tumorale insuffisante, la reprise chirurgicale nécessite souvent une mastectomie, qui reste compliquée après les techniques classiques de réduction avec cicatrice en T inversé. Nous avons recherché les facteurs prédictifs d'exérèse incomplète afin de limiter les indications de RMO aux patientes moins à risque de mastectomie secondaire. Nous avons également cherché des solutions simples pour gérer cette mastectomie lorsqu'elle devient indispensable.

Matériel et méthodes

Nous avons revu la littérature des dix dernières années ayant trait à l'oncoplastique, au traitement conservateur du cancer du sein et à la RMO, afin de retrouver des facteurs de risque d'exérèse tumorale insuffisante, et les moyens possibles pour éviter cette situation. Le dépistage de ces facteurs de risque permettra de limiter les indications de RMO chez les patientes présentant un ou plusieurs de ces facteurs, de les prévenir du risque de mastectomie secondaire et de la planifier avant la RMO.

* Auteur correspondant

1 Service de sénologie, Hôpital Hautepierre, et Service de chirurgie B plastique, reconstructrice et esthétique, Hôpital Civil, 67000 Strasbourg, France

2 Service de chirurgie B plastique, reconstructrice et esthétique, Hôpital Civil, 67000 Strasbourg, France

3 Service de sénologie, Hôpital Hautepierre, 67100 Strasbourg

Résultats

Il existe plusieurs facteurs augmentant significativement le risque d'exérèse tumorale insuffisante : la présence de carcinome canalaire *in situ* associé à la composante infiltrante, le jeune âge des patientes, les tumeurs à foyers multiples, les tumeurs du quadrant supéro-interne, la présence de ganglions axillaires métastatiques, le type lobulaire.

Certaines améliorations diagnostiques et thérapeutiques pourraient permettre de diminuer le taux d'exérèses insuffisantes, mais sont discutables en routine : l'IRM préopératoire, la réduction mammaire décalée de quelques semaines après tumorectomie mais avant la radiothérapie, et la mastectomie d'emblée en cas de carcinome *in situ* multicentrique.

Discussion

Chez ces patientes à risque, deux solutions s'offrent au chirurgien. La première consiste à ne pas proposer de RMO, en optant directement pour une mastectomie. Une reconstruction mammaire immédiate sera possible dans les cas où une radiothérapie n'est pas prévue. La seconde consiste à inclure le tracé de réduction mammaire dans un tracé de mastectomie éventuelle. Nous décrivons ici ce tracé. La mastectomie secondaire est alors largement simplifiée, même sur une technique à cicatrice en T inversé. C'est à notre sens la solution à privilégier.

Conclusion

La RMO doit avoir de larges indications en cas d'hypertrophie mammaire associée au cancer du sein. Certains éléments doivent *a priori* faire craindre une exérèse incomplète et envisager avec la patiente une mastectomie secondaire, avant même la RMO. Cette mastectomie est mieux acceptée psychologiquement et plus aisée techniquement si elle a été prévue dès le début de la prise en charge.

45

Détection du ganglion sentinelle chez des femmes ayant eu une chirurgie mammaire de symétrisation

C. Bouteille*¹, C. Soler², E. Gremillet², B. Geissler² et A. Champaillet²

Introduction

Un geste de symétrisation est souvent nécessaire dans le cadre de reconstruction mammaire après cancer du sein (environ 70 % des cas).

Compte tenu du manque de données de la littérature concernant la fiabilité de détection du ganglion sentinelle après chirurgie mammaire, le prélèvement de celui-ci n'est pas indiqué en cas de survenue de cancer sur le sein symétrisé. La survenue d'un cancer controlatéral lorsque celui-ci a été opéré conduit selon les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology de 2005 (ceci compte tenu de données scientifiques insuffisantes) à réaliser un curage systématique, même si la lésion est inférieure à 3 cm et entraîne une morbidité non négligeable d'autant plus que la patiente a déjà eu un curage antérieur pour la prise en charge du cancer initial.

Objectif

Cette étude portant sur 50 patientes a pour objectif de comparer le drainage axillaire avant et après chirurgie de symétrisation du sein non traité pour lésion carcinomateuse.

La réalisation d'une tomo-lymphoscintigraphie couplée à un scanner de repérage (SPECT-CT) permet de vérifier la correspondance anatomique entre l'adénopathie apparaissant avant le geste chirurgical et celle apparaissant après. La lymphoscintigraphie (LS) par injection périaréolaire de NanoCIS* a été réalisée en préopératoire (Pré-LS) et 40 à 60 jours après la chirurgie (Post-LS).

* Auteur correspondant

1 Clinique Mutualiste de Bellevue, 42100 Saint-Étienne, France

2 Centre d'Imagerie Nucléaire, 42100 Saint-Étienne, France

Résultats

Toutes les Pré-LS ont montré un drainage axillaire retrouvé en Post-LS. Le nombre moyen de ganglions sentinelles détecté était de 1,28 en Pré-LS et 1,14 en Post-LS.

Afin de localiser de façon anatomique le ganglion sentinelle, deux mesures (en centimètres) ont été effectuées :

- une antéro-postérieure entre le ganglion sentinelle et le centre du corps de la vertèbre dorsale (T2 à T4) ;
- la deuxième par rapport à la projection costale.

Les clichés comparatifs (fig. 1A et 1B) de localisation du ganglion sentinelle ont montré dans les 50 cas une superposition anatomique identique entre les images préopératoires et les images postopératoires.

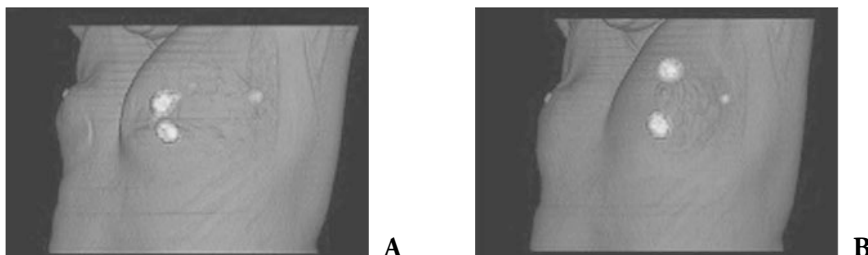


Figure 1 – A. Avant chirurgie. B. Après chirurgie.

Conclusion

Il apparaît, comme cela a été décrit par H. Sado et A. Munhoz, qu'une chirurgie de symétrisation (cure de ptose associée ou non à une réduction mammaire) ne modifie pas le drainage du ganglion sentinelle retrouvé au même endroit dans la pyramide axillaire. Ceci conduit à autoriser en cas de survenue de cancer, sur un sein ayant eu une plastie antérieure, la technique de prélèvement du ganglion sentinelle.

46

Résultats d'examen extemporané du ganglion sentinelle par analyse biomoléculaire OSNA® chez des femmes atteintes de cancer du sein

C. Bouteille^{*3}, M. Peoch¹, P. Seffert², S. Berremila¹, A. Khaddage¹, C. Douchet¹ et P. Cosmo¹

Introduction

La biopsie du ganglion sentinelle (GS) s'avère être la procédure de stadification de référence du cancer du sein au stade précoce. Les examens extemporanés du ganglion sentinelle présentent une sensibilité médiocre, ce qui conduit à des reprises chirurgicales lorsque le ganglion est envahi à l'examen histologique définitif. La méthode OSNA® a été développée afin de détecter de façon rapide et fiable des métastases ($\geq 0,2$ mm). Cette technique repose sur une amplification des ARNm de la cytokératine (CK) 19. Les résultats sont disponibles en 30-40 minutes. Après avoir participé à une étude prospective multicentrique afin d'évaluer la performance diagnostique d'OSNA® en comparaison à une analyse histologique détaillée, la technique OSNA® a été introduite en routine à la Clinique Mutualiste (depuis février 2011) et à l'Hôpital Nord (depuis 2008) de Saint-Étienne.

Méthodes

Pour l'analyse en routine, une tranche centrale de 1 mm a été analysée sur 1 niveau par une coloration H&E et un marquage IHC (AE1/AE3), les 2 autres portions du GS ont été complètement analysées par OSNA®.

* Auteur correspondant

1 Service d'anatomo-pathologie, CHU, 42000 Saint-Étienne, France

2 Service de gynécologie, CHU, 42000 Saint-Étienne, France

3 Clinique Mutualiste, 42000 Saint-Étienne, France

Résultats

Au total, sur 427 patientes (179 patientes traitées à la Clinique Mutualiste et 248 prises en charge à l'hôpital Nord) dont le ou les ganglions sentinelles ont été analysés par analyse de biologie moléculaire, les résultats concernant le taux d'envahissement de ces ganglions montrent : 76 % de ganglions non envahis (324 cas) et 24 % (103 cas) de ganglions sentinelles négatifs. Parmi les ganglions envahis 12 % (52 cas) étaient des micrométastases, 10 % (41 cas) des macrométastases et 2 % (10 cas) des micrométastases en inhibition. L'âge moyen des femmes est de 60,4 ans. Le temps médian d'analyse est de 37 min pour 2 ganglions sentinelles.

Conclusion

OSNA[®] est une méthode rapide et fiable pour l'examen peropératoire des GS et a permis de réduire le taux de rappel chirurgical pour curage axillaire à distance pour 72 femmes soit (17 %). Par ailleurs, la possibilité d'obtenir une réponse rapide réduit le stress de l'attente des résultats, permettant dans certains cas de réaliser une reconstruction immédiate. Il s'agit enfin d'une méthode reproductible et standardisée.

47

Quelle est la place du médecin généraliste dans la surveillance du cancer du sein ? État des lieux et perspectives d'avenir

S. Lantheaume^{*1}, C. Del'Omo², H. Barletta¹, F. Sensenbrunner¹ et R. Laurent³

Introduction

Le nombre croissant de femmes traitées pour un cancer du sein fait que ce suivi prolongé ne peut plus être entièrement pris en charge par les structures de soins spécialisées en cancérologie.

Seulement le médecin généraliste (MG) craint de passer à côté d'une récurrence. Son action est centrée sur la coordination et la continuité des soins ; il assure le suivi entre les professionnels de santé. C'est pourquoi, il est indispensable de réfléchir et de trouver des moyens pour positionner le MG comme acteur principal dans le parcours de soins des patientes tout en rendant cette surveillance.

L'objectif de l'étude est d'avoir un retour d'information pertinent pour impliquer au mieux le MG, dans une triangulaire entre la patiente et le spécialiste, de constituer une feuille de route partagée, en adéquation avec la mesure 18 du plan cancer 2009-2013.

Matériel et méthode

Un carnet de surveillance alternée a été distribué après la phase adjuvante à toutes les patientes traitées (103) pour un cancer du sein sur la période de janvier à juin 2009 au niveau du centre hospitalier de Valence.

Pendant l'année 2011, avec un recul de 2 ans, un questionnaire a été envoyé aux MG de ces patientes, soit 59 MG afin de recueillir leurs opinions à propos de ce carnet de surveillance alternée.

* Auteur correspondant

1 Institut du Sein, Hôpital Privé Drôme Ardèche, 07500 Guilherand-Grange, France

2 Médecin généraliste, 38200 Seyssuel, France

3 Médecin généraliste, 26300 Alixan, France

En parallèle, en janvier 2012, un autre questionnaire couvrant un plus large territoire a été envoyé à 100 MG pour connaître leur avis sur leurs motivations, leurs degrés d'implication dans cette surveillance.

Résultats

Le taux de réponse des MG était de 69 % pour le premier questionnaire et de 64 % pour le deuxième. 53 % des médecins interrogés connaissaient l'existence du carnet de surveillance alternée ; 46 % des médecins interrogés utilisaient le carnet de surveillance. 80 % des médecins traitants acceptent l'idée d'une surveillance en alternance avec les autres spécialistes.

À l'unanimité, les MG interrogés sont intéressés par la prise en charge du cancer du sein.

85 % ont mis en place dans leurs consultations une surveillance particulière pour leurs patientes ayant un cancer du sein.

76 % des MG sont favorables à l'acteur principal de la surveillance des patientes à « risque faible » (n'ayant pas eu de chimiothérapie en adjuvant).

La quasi-unanimité est prête à former un « binôme médecin traitant-équipe spécialiste », sachant que l'équipe spécialiste s'engage à être réactive en cas de doute.

Conclusion

Ce questionnaire donne une tendance, une opinion d'un échantillon de MG et ouvre des portes sur le futur.

- D'une part, le MG a un rôle pivot dans la surveillance des patientes notamment chez celles qui n'ont pas bénéficié de chimiothérapie (considérée plus volontiers comme des « bas risques ») ; on parle de surveillance « allégée ». En effet, ce concept inhibe la crainte de passer à côté et donc rassure.
- D'autre part, il est mis en évidence un double enjeu à la fois pour le MG et le spécialiste. Les MG doivent se former dans le cadre de la FMC et organiser un suivi régulier de leurs patientes afin de toujours être au courant de leurs parcours. Les spécialistes ont un rôle dans la transmission des informations aux MG et de créer un outil facilitant le lien entre la patiente, le MG et lui-même.

Un Plan Personnalisé de l'Après-cancer (PPAC) est en cours d'achèvement, version web de ce carnet de surveillance « papier » et intégré par le réseau régional

de cancérologie Rhône-Alpes au Dossier Communicant. Il est activé lors de la consultation post-traitement et un calendrier de RV selon les recommandations est proposé. Le MG est au centre de la surveillance allégée (patiente n'ayant pas eu de chimiothérapie). Il renseigne directement le PPAC avec sa carte CPS. Chaque feuille de consultation est munie de mémos aidant son bon remplissage. Un tableau de bord des consultations est facilement accessible. Des notifications d'alertes sont possibles tenant informés les correspondants. Sa mise en action est prévue au premier trimestre 2013.

48

Boost par curiethérapie ambulatoire à haut débit de dose dans le traitement conservateur du cancer du sein : résultats chez 566 patientes

S. Rivera, L. Quero, N. Taright, M. Espié, S. Wong, C. Maylin et C. Hennequin*

Rationnel

L'intérêt du complément de dose après radiothérapie externe (RTE) a été démontré chez la plupart des patients. Nous rapportons notre expérience de la curiethérapie à haut débit de dose dans cette indication.

Méthodes

La curiethérapie a été réalisée en peropératoire (18 %) ou en postopératoire. Dans ce cas, l'implantation était réalisée 2 à 3 semaines après la RTE (44 Gy), sous anesthésie locale tôt le matin. Les clichés de contrôle et la dosimétrie (système de Paris) sont réalisés immédiatement après l'implantation, une première dose de 5 Gy est délivrée habituellement 90 à 120 minutes après l'implantation, puis une seconde dose 5 à 6 heures après la première. Les tubes plastiques sont déposés et la patiente rentre chez elle. Cette procédure est donc réalisée en hôpital de jour.

Patientes

566 patientes ont ainsi été traitées entre 1990 et 2003. Âge moyen : 59. Taille histologique moyenne : 15 mm. Histologie : carcinome canalaire infiltrant : 76 % ; carcinome lobulaire infiltrant : 8 % ; carcinome intracanaire : 10 %. Marges chirurgicales : > 1 mm : 69 % ; < 1 mm : 24 % ; positives : 7 %. Grade I : 25 % ; II : 48 % ; III : 20 %.

* Auteur correspondant
Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

Résultats

Complications aiguës de la technique : hématome : 6 % ; douleurs pendant l'implantation : 14 %. Avec un suivi médian de 6 ans, le taux de rechute locale à 5 ans est de 4,6 %, la plupart des rechutes survenant dans le même quadrant. Le seul facteur pronostique significatif de rechute locale retrouvé a été l'âge jeune (< 40 ans). Cependant, le taux de rechute locale des carcinomes intracanalaires apparaît plus élevé que celui des carcinomes infiltrants. La moitié des patientes ont eu une évaluation cosmétique rigoureuse au moins 3 ans après le traitement : 84 % ont un résultat jugé excellent ou bon. Les principales séquelles sont des télangiectasies et une fibrose dans la zone traitée par curiethérapie.

Conclusion

Au vu de nos résultats, une curiethérapie, réalisée en ambulatoire, est réalisable et efficace. Elle permet de raccourcir les durées de prise en charge de l'irradiation adjuvante.

49

Faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle en cas de rechute locale

C. Tunon de Lara*, M. Debled, M. Fournier, G. Macgrogan et A.-L. Cazeau

La prise en charge d'une rechute locale dans un sein traité par chirurgie conservatrice et radiothérapie est en pleine mutation, premièrement du fait de la taille initiale des lésions en constante décroissance depuis plusieurs années, deuxièmement l'absence de chirurgie axillaire remplacée par la recherche du ganglion sentinelle (GS) et enfin grâce au progrès de l'imagerie qui permet, d'une part, un diagnostic précoce de la rechute et, d'autre part, des bilans d'extension de plus en plus performants.

Jusqu'à présent, la découverte d'une rechute locale et un bilan d'extension négatif conduisaient à la réalisation d'une mastectomie dite de rattrapage avec ou sans traitement adjuvant.

Plusieurs équipes (américaines, italiennes et autrichiennes) ont publié sur la possibilité de réaliser un 2° GS après GS [1, 2] ou après un curage axillaire complet [3, 4].

L'absence de référentiels sur la prise en charge des rechutes locales en dehors de l'absence de radiothérapie et de la réalisation d'une mastectomie, laisse aux équipes médicales une grande liberté de traitement dont le principal risque est le sur-traitement.

L'objectif de cette très petite série de 7 patientes est d'identifier la faisabilité d'une recherche du GS après rechute locale.

Les objectifs secondaires sont la corrélation entre les anomalies du bilan d'extension (ganglions visibles) et la détection du ganglion sentinelle, et surtout la détection de GS non axillaires ou controlatéraux (tableau I).

* Auteur correspondant
Institut Bergonié, 33076 Bordeaux Cedex, France

Tableau I. Résultats de l'étude.

	Délai de RL (années)	Type chir axillaire (CA/GS)	Histo de la rechute	GS détecté (O/N)	Site du GS AX homo non AX	Résultat GS +/-	Chimio (O/N)
N°1	5 ans	CA	CCI G3	O	AXHomo	+	O
N°2	21 ans	mini curage 4N	Mucineux	N GG de rencontre	/	GG de rencontre neg	Hormono- séquentielle
N°3	6 ans	GS	CCI gr3	O	AXHomo	Neg/curage neg	OUI
N°4	11 ans	CA	CCI Gr3	N	/	/	OUI
N°5	22 ans	CA	CCI Gr3	N	/	/ ADP bilat CA controlat +	OUI
N°6	17 ans	CA	CCI Gr2	N	/	Curage + (N+ clinique)	OUI
N°7	26 ans	CA	CCI Gr3	O	Mammaire interne	Neg	Pas décidé

Au total, sur cette petite série de patiente le taux de détection est de 3/7, le taux de GS+ 1/3/7.

Une meilleure orientation du bilan d'extension vis-à-vis du statut ganglionnaire, une recherche systématique du GS en cas de RL nous permettraient certainement de mieux différencier les rechutes agressives qui nécessitent un traitement adjuvant des rechutes purement locales traitées par chirurgie de rattrapage.

Ces patientes pourraient faire l'objet d'un enregistrement multicentrique prospectif dans le cadre d'un essai.

Références

1. Intra M, Trifiro G, Galimberti V *et al.* (2007) Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg* 94: 1216-9
2. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J *et al.* (2007) Reoperative sentinel lymph node biopsy : a new frontier in the management of ipsilateral breast tumour recurrences. *Ann Surg Oncol* 14: 2209-14
3. Kaur P, Kiluk JV, Meade T *et al.* (2011) Sentinel lymph node biopsy in patients with previous ipsilateral complete axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 18: 727-32
4. Schrenk P, Tausch C, Wayand W (2008) Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. *Eur J Surg Oncol* 34: 851-6

50

Développement d'un prédicteur clinicopathologique du risque de métastases osseuses dans le cancer du sein

R. Lousquy^{*1,2}, Y. Delpech^{1,2}, R. Rouzier³, E. Barranger¹ et C. Coutant³

Objectif

Les métastases osseuses (MO) sont une localisation fréquente dans le cancer du sein. Nous avons émis l'hypothèse que nous pouvons prédire la survenue des MO si nous parvenions à développer un nomogramme.

Matériel et méthodes

Les données des patientes présentant un cancer du sein non métastatique ont été colligées prospectivement de janvier 1997 à décembre 2004 au centre anticancéreux du M.D. Anderson de Houston (Texas, États-Unis). Une analyse multivariée basée sur le modèle de Cox a été réalisée. Un nomogramme prédisant le risque de MO a été construit, puis validé sur la population des patientes présentant des MO traitées à l'hôpital Tenon (Paris, France) entre janvier 2003 et décembre 2005.

Résultats

Parmi les 4 175 patientes présentant un cancer du sein, 314 ont développé des MO. L'âge, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire axillaire et lympho-vasculaire, le statut des récepteurs hormonaux et l'expression d'HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), la réalisation d'une hormonothérapie adjuvante étaient significativement et indépendamment associés au risque de survenue de MO. L'analyse statistique selon le modèle de Cox trouve un index de

* Auteur correspondant

1 Service de gynécologie-obstétrique, AP-HP, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

2 Breast Medical Oncology Department, and Breast Cancer Translational Research Laboratory, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, USA

3 Service de gynécologie-obstétrique, AP-HP, Hôpital Tenon, 75020 Paris, France

4 Département d'oncologie chirurgicale, Centre Georges François Leclerc, 21079 Dijon, France

concordance de 0,69 (IC 95 % : 0,68-0,70) dans la population de constitution. La population de validation a montré une bonne discrimination avec un index de concordance de 0,65 (IC 95 % : 0,57-0,72). Le nomogramme (fig. 1) était bien calibré et ne présentait pas de différence significative entre les probabilités prédites et les fréquences observées.

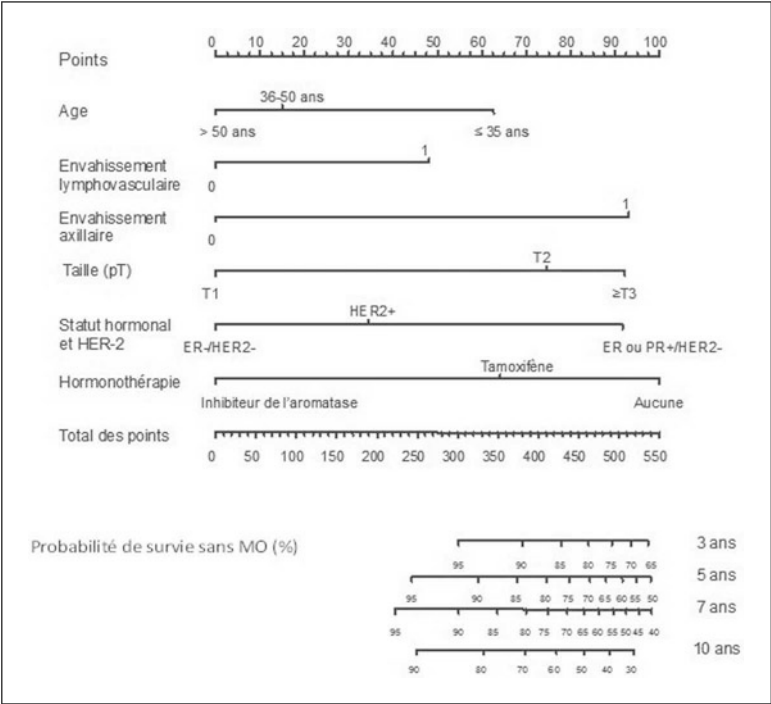


Figure 1 – Nomogramme prédisant le risque de survenue de métastase osseuse en cas de cancer du sein.

Conclusions

Nous avons développé un outil robuste capable de prédire le risque de survenue de MO à 3 ans, 5 ans, 7 ans et 10 ans chez des patientes présentant un cancer du sein non métastatique. L'identification d'un sous-groupe spécifique de patientes à risque permettra de faciliter le développement d'études évaluant des thérapeutiques préventives, comme les biphosphonates.

51

Étude rétrospective de la reproductibilité du repérage préopératoire du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, à propos d'une série de 6 cas

V. Ronzino-Dubost^{*1}, M. Gueye¹, E. Rust², D. Grucker², M. Gharbi¹ et C. Mathelin¹

Objectif

Le concept de ganglion sentinelle (GS) a été décrit pour la première fois en 1994 pour le traitement des cancers du sein [1] afin d'éviter un curage axillaire anatomique (CA) inutile si le GS est négatif. L'objectif de notre étude était d'évaluer la reproductibilité du repérage préopératoire des ganglions sentinelles dans le traitement du cancer du sein de petite taille, à partir d'une série de 6 patientes ayant eu deux lymphoscintigraphies (LS) préopératoires.

Patients, matériel et méthode

Six patientes ayant eu deux LS à quelques jours d'intervalle ont été incluses dans notre étude. Les LS étaient réalisées après une injection périaréolaire de 14,8 à 20 MBq de microagréats d'albumine marqués au technétium 99 avec réalisation de clichés scintigraphiques selon 3 incidences : face, profil et antéro-oblique à 45°. La seconde LS était réalisée entre 15 et 42 jours après la première, en raison du report de la première intervention pour cause de fièvre, chute ou d'une erreur de diagnostic histologique.

* Auteur correspondant

1 Unité de sénologie, pôle de gynécologie-obstétrique, CHRU de Strasbourg, 67200 Strasbourg Cedex, France

2 Service de médecine nucléaire, CHRU de Strasbourg, 67200 Strasbourg Cedex, France

Résultats

Cinq des 6 patientes ont présenté des différences de nombre de ganglions sentinelles entre les 2 LS. Après avoir fait réinterpréter les clichés, seules 2 des 6 patientes présentaient une différence, soit 33 % de notre série.

Conclusion

La reproductibilité de cette technique est donc de 66 %, ce qui suggère que le repérage préopératoire des GS est opérateur-dépendant et qu'il ne doit servir que d'aide au chirurgien afin de localiser les GS durant l'intervention. Ce dernier doit donc veiller à bien vérifier l'absence de radioactivité résiduelle au niveau du creux axillaire et utiliser la double méthode de détection [2, 3], à l'aide du bleu de méthylène, afin de ne pas laisser de ganglions sentinelles qui n'auraient pas été détectés par la LS [4].

Références

1. Giuliano A, Kirgan D, Guenther J, Morton D (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-8
2. Cody HR (1999) Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Breast Cancer* 6: 13-22
3. McMasters K, Tuttle T, Carlson D, Brown C, Noyes R, Glaser R (2000) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18: 2560-6
4. Wong S, Edwards M, Chao C, Tuttle T, Noyes R, Carlson D (2001) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of number of sentinel removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 192: 684-9

52

Impact de l'intégration d'uPA/PAI-1 et de l'invasion vasculo-lymphatique dans la prise en charge adjuvante des cancers du sein localisés

W. Jacot^{*1}, P.-J. Lamy², H. Saadoun¹, S. Thezenas³, S. Pouderoux¹, F. Bibeau⁴, F. Montels², P.-E. Colombo⁵, M. Gutowski⁵ et G. Romieu¹

Sujet de l'étude

uPA et PAI-1 ont été validés comme des facteurs pronostiques de niveau de preuve 1 par l'ASCO, l'INCa et la SFSPM dans le cadre de la prise en charge adjuvante du cancer du sein localisé (CSL) [1]. Leur élévation prédit de plus un bénéfice augmenté à une chimiothérapie adjuvante contenant des anthracyclines [2]. Leur association avec certains marqueurs pronostiques, ainsi que l'impact de leur utilisation méritent d'être précisés.

Objectif

Évaluer au sein d'une population prise en charge de manière homogène suivant un référentiel publié [3] intégrant la présence d'une invasion vasculo-lymphatique (IVL) et les taux tumoraux d'uPA/PAI-1 dans les choix thérapeutiques :

1. L'association des taux d'uPA/PAI-1 avec des critères histopronostiques classiques du CSL, ainsi qu'avec l'IVL.
2. Le pronostic, en termes de survie sans rechute (SSR), de cette population, selon des modalités de prise en charge actuelles.

* Auteur correspondant

1 Département d'oncologie médicale, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

2 Département de biologie et d'oncogénétique, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

3 Département de biostatistiques, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

4 Service de pathologie, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

5 Département de chirurgie oncologique, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5, France

Méthode

Nous avons analysé 652 patientes atteintes d'un CSL opérées à visée curative sans chimiothérapie néoadjuvante entre janvier 2006 et décembre 2011 dans notre institution et pour lesquelles un dosage d'uPA/PAI-1 était disponible. Le traitement adjuvant était décidé selon un référentiel prenant en compte la présence d'une IVL et les taux tumoraux d'uPA/PAI-1. La survie a été actualisée au 10 juin 2012. La recherche d'une corrélation entre ces différents paramètres, ainsi que leur impact sur la SSR ont été réalisés en utilisant l'outil Stata (seuil de significativité $p < 0,05$).

Résultats

75,9 % des patientes étaient N0 et une IVL était retrouvée dans 27,9 % des cas. L'élévation d'uPA, de PAI-1 et des deux marqueurs était retrouvée dans 45,6 %, 56,1 % et 36,3 % des cas respectivement. Les taux d'uPA et de PAI-1 n'étaient significativement associés qu'au type histologique, au grade, aux scores du polymorphisme nucléaire et du compte mitotique, à l'activité mitotique, aux statuts RE, RP et HER2 ainsi qu'à la délivrance d'une chimiothérapie adjuvante. Ils n'étaient pas associés aux autres marqueurs histopronostiques classiques ni à la présence d'IVL.

Après un suivi médian de 38,7 mois, en analyse uniparamétrique, étaient significativement associés à la SSR : les stades T et N, les statuts RE et RP, l'index mitotique, le score mitotique du SBR et le grade. Le statut HER2, la présence d'IVL, les taux d'uPA/PAI-1 n'étaient pas significativement associés à la SSR.

En analyse multiparamétrique, les stades T et N ainsi que le statut RP étaient les seuls facteurs pronostiques indépendants pour la SSR.

Conclusion

L'indépendance entre les taux d'uPA/PAI-1 et la présence d'IVL permet l'utilisation simultanée de ces deux informations lors de la prise de décision adjuvante. L'augmentation des prescriptions de chimiothérapies adjuvantes chez les patientes présentant un taux élevé d'uPA/PAI-1 permet d'améliorer le pronostic de cette population, de par le rôle prédictif d'une sensibilité aux anthracyclines d'un taux élevé d'uPA/PAI-1 tumoral.

Références

1. Harris L, Fritsche H, Mennel R *et al.* (2007) American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 5287-312
2. Borstnar S, Sadikov A, Mozina B, Cufer T (2010) High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 121: 615-24
3. Jacot W, Gutowski M, Azria D, Romieu G (2012) Adjuvant early breast cancer systemic thérapies according to daily used technologies. *Crit Rev Oncol Hematol* 82: 361-9

53

Quel impact de l'ACOSOG sur une cohorte multicentrique française de patientes avec ganglion sentinelle positif ?

Y. Delpech^{*1,2}, R. Lousquy², A. Bricou³, D. Hudry⁴, C. Jankowshy⁴, C. Willecocq³, A. Thoury², C. Loustalot⁴, C. Coutant^{**4} et E. Barranger^{**2}

Contexte et objectifs

L'essai américain ACOSOG Z-0011 a remis en cause l'intérêt du curage axillaire (CA) en cas d'envahissement limité des ganglions sentinelles (GS) chez les patientes présentant un cancer du sein après traitement conservateur [1]. En Europe, ce nouveau standard est loin d'être accepté par tous et de fait, de nombreuses questions demeurent. Quelle proportion de patiente européenne avec GS+ pourrait bénéficier d'une abstention de CA en tenant compte des critères de l'ACOSOG ? Dans quelle mesure une cohorte sélectionnée en Europe selon les critères ACOSOG différerait de la population rapportée dans l'ACOSOG ? À l'inverse, le pronostic des patientes non éligibles par les critères de l'ACOSOG est-il réellement différent du pronostic des patientes éligibles ?

Méthode

Cent quatre-vingt-huit patientes avec GS+ ont été sélectionnées rétrospectivement dans les bases de données du centre Leclerc (Dijon), de l'hôpital Jean Verdier (AP-HP, Bondy) et de l'hôpital Lariboisière (AP-HP, Paris) entre 2000 et 2012. Les patientes avec GS+ du fait de micrométastases seules diagnostiquées en immunohistochimie ont été exclues de l'analyse (n = 63) afin de reproduire la définition d'un GS+ dans l'ACOSOG. Parmi les 125 patientes GS+ restantes, la cohorte française éligible ACOSOG a été identifiée selon les critères rapportés

* Auteur correspondant

** Co-senior auteurs

1 Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

2 Service de gynécologie et obstétrique, Hôpital Lariboisière, Paris, Université Denis Diderot, Paris 7, France

3 Service de gynécologie et obstétrique, Hôpital Jean Verdier, Bondy, Université Paris Nord, Paris 13, France

4 Service de chirurgie oncologique, Centre de lutte contre le cancer Georges François Leclerc, Dijon, Université de Bourgogne, France

par l'ACOSOG [1]. Une analyse univariée a été faite afin de comparer chacun des groupes. Les courbes de survie selon Kaplan-Meier ont également été tracées et comparées selon le test du Log-rank.

Résultats

En tenant compte des critères de l'ACOSOG permettant l'omission d'un CA complémentaire, 69,6 % de notre population avec GS+ (n = 87/125) aurait pu être dispensée de curage axillaire complémentaire. Cette cohorte française éligible ACOSOG présentait un ratio de tumeur réceptrice aux œstrogènes positives (RO+) (89,7 % *vs* 75,5 %, $p = 0,1$), des stades T (stade T1 74 % *vs* 67,6 %, $p = 0,2$), un nombre total de ganglion positif après curage (nombre de ganglion métastatiques > 3 : 18,4 % *vs* 17,1 %, $p = 0,7$) et un nombre de ganglion non sentinelle positif (28,7 % *vs* 23,1 %, $p = 0,4$) non significativement différents de la cohorte du bras curage de l'essai ACOSOG (« *ALND arm* » n = 420). La survie globale et sans récurrence à 5 ans de la cohorte française éligible ACOSOG était respectivement de 96 % [IC 95 % : 91 à 100], et de 91 % [IC 95 % : 83 à 98 %]. À l'opposé, les patientes avec GS+ qui n'étaient pas éligibles ACOSOG avaient un pronostic significativement plus péjoratif que la cohorte éligible ACOSOG ($p < 0,001$).

Conclusion

L'application des critères d'éligibilité à l'ACOSOG permettrait au 2/3 de notre population de patientes avec GS+ d'être dispensée de curage complémentaire. Les paramètres clinicopathologiques et pronostiques de la cohorte française éligible ACOSOG n'étaient pas significativement différents de la cohorte du bras avec curage de l'essai ACOSOG, ceci étant en faveur d'une potentielle exportabilité des critères ACOSOG. En revanche, les patientes avec GS+ non éligibles selon l'ACOSOG présentaient un pronostic significativement plus péjoratif, justifiant la poursuite du curage dans ce sous-groupe de patientes.

Référence

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 305: 569-75

54

Diagnostic de néoplasie lobulaire *in situ* sur biopsies percutanées : considérations chirurgicales

E. Champeaux-Orange^{*1}, N. Ehrhart², C. Bonneau³ et P. Michenet²

Sujet de l'étude

L'avènement des techniques modernes d'imagerie interventionnelle engendre une augmentation du nombre de néoplasies lobulaires intraépithéliales (LIN) diagnostiquées. L'objectif de notre étude était de définir des critères pour éventuellement moduler l'attitude chirurgicale systématique actuellement préconisée après diagnostic de LIN sur prélèvements percutanés.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une cohorte de 24 patientes s'étendant de janvier 1999 à décembre 2008. Seuls les cas de LIN (1 ou 2) « purs » ont été retenus. Tous nos cas de LIN diagnostiquées après procédure Mammotome pour des foyers de microcalcifications sont relus par 2 anatomopathologistes. L'étendue des lésions et le type de LIN (1 ou 2) sont précisés. Une sous-estimation sur les pièces d'exérèse chirurgicale est évaluée.

Résultats

Trois cas de sous-estimations ont été mis en évidence (12,5 %). Il s'agissait de lésions de CCIS. L'analyse des macrobiopsies objectivait une étendue des lésions et un type de LIN (1 ou 2) très variable.

* Auteur correspondant

1 Département de gynécologie, CHRU Bretonneau, Université François Rabelais, 37041 Tours, France

2 Département anatomie pathologie, CHR La Source, 45100 Orléans, France

3 Département oncologie-radiothérapie, CHR La Source, 45100 Orléans, France

Conclusion

Le taux de sous-estimation est faible mais l'analyse de l'étendue des lésions de LIN et le type de LIN (1 ou 2) sur les macrobiopsies ne constituent pas une aide pour moduler la décision chirurgicale pour la prise en charge des microcalcifications.

55

Remplacement des prothèses mammaires par greffe de graisse autologue dans les reconstructions mammaires avec prothèse (seule ou associée à un lambeau)

A.-L. Bouffaut*, B. Le Fourn, Y. Loirat, B. Bouchot et F. Lejeune

Introduction/objectif

Dans le domaine de la reconstruction mammaire, les patientes ayant déjà bénéficié d'une reconstruction par prothèse (seule ou associée à un lambeau) sont de plus en plus demandeuses d'une reconstruction purement autologue. Nous allons vous présenter notre étude concernant le remplacement d'implant dans le domaine de la reconstruction mammaire par greffe de graisse autologue.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude unicentrique, rétrospective réalisée entre 2010 et 2012.

L'étude concernait 33 patientes, réparties en deux groupes. Les reconstructions par prothèse seule constituaient le premier groupe et comptaient 20 patientes. Les reconstructions associant lambeau et prothèse formaient le deuxième groupe et comptaient 13 patientes.

Nous avons analysé pour les deux groupes : la cause d'explantation des implants, le nombre de séances de liporemodelage, le volume total moyen de graisse injectée et le résultat esthétique. Ce dernier a été évalué par les patientes (à l'aide d'un questionnaire) et par un chirurgien indépendant.

* Auteur correspondant
Clinique Brétèche, 44000 Nantes, France

Résultats

Pour le premier groupe, la majeure partie des demandes d'explantation était secondaire à une complication (coque, douleur, sepsis, rotation...), le nombre moyen de séances de liporemodelage était de 2,5 fois, et le volume total moyen de graisse injectée était de 623 mL. Nous avons observé 55 % de bons ou très bons résultats dans ce groupe.

Pour le deuxième groupe, la demande d'explantation était principalement une demande d'amélioration esthétique, le nombre moyen de séances de liporemodelage était de 1,5 fois, et le volume total moyen de graisse injectée était de 406 mL. Nous avons observé 92 % de bons ou de très bons résultats dans ce groupe.

Pour les deux groupes, plus de 90 % des patientes étaient satisfaites.

Conclusion

D'après notre étude, le liporemodelage améliorerait le résultat esthétique des reconstructions par prothèse seule et diminuerait la place des prothèses dans les reconstructions associant lambeau et prothèse.

56

Poster annulé

57

Repérage des limites de résection par un colorant en oncoplastie conservatrice mammaire

S. Ka*, A. Dem et M. Diop

Introduction

En comparaison avec la chirurgie radicale, le problème majeur de la chirurgie conservatrice reste le respect des marges de résection [1]. Dans les tumeurs de petites tailles ou non palpables malgré les systèmes de repérage guidés par l'imagerie [2], le contrôle du site de la maladie et des marges de résection n'est pas toujours assuré [3].

Objectifs

Évaluer une technique d'infiltration peropératoire de bleu de méthylène pour repérer les marges et guider l'exérèse sans nuire à la plastie mammaire.

Résultats

Nous avons opéré 22 patientes en 2 ans. Nous avons classé la taille des seins en petits, moyens et gros avec 27 % de gros seins, 56 % de seins de taille moyenne et 17 % de petits seins. Nous avons retrouvé 50 % de carcinomes canauxaires infiltrants classés T2N1M0. On procédait à un hémibatwing pour les tumeurs du QSE, une incision périaréolaire avec refend (fig. 1) ou un batwing modifié pour les tumeurs du QSI. Pour les quadrants inférieurs on procédait à une incision triangulaire paramédiane avec incision sous-mammaire. L'incision en quartier d'orange était utilisée quand on présageait de déformations minimales du sein. Le résultat esthétique était satisfaisant dans 90 % des cas et le résultat carcinologique dans 88 % des cas.

* Auteur correspondant

Service de chirurgie oncologique, hôpital Aristide Le Dantec, Dakar ; Institut Joliot Curie, HALD Dakar, Sénégal

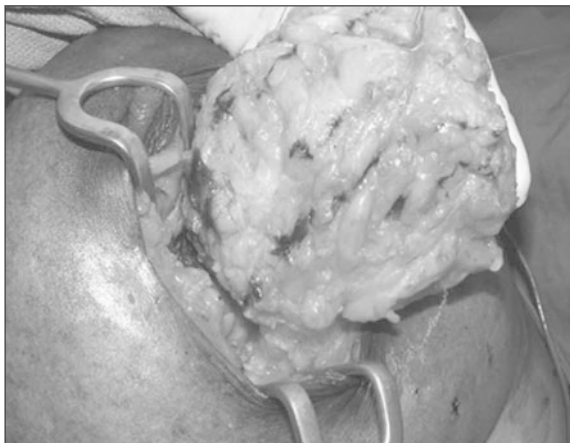


Figure 1 – Exérèse tumorale dans le sillage du colorant après une incision périaréolaire avec refend.

Conclusion

L'infiltration de bleu de méthylène aide à la sécurisation des marges de résection dans la chirurgie conservatrice et peut être associée à toutes les techniques de remodelage glandulaire et cutané dans le cancer du sein.

Références

1. Silverstein MJ (2010) How I Do It: Oncoplastic Breast-Conservation Surgery. *Ann Surg Oncol* 17 (suppl 3) : 242-4
2. Krekel NM, Zonderhuis BM, Hermien WS (2011) Ultrasound-guided Breast-sparing Surgery to Improve Cosmetic Outcomes and Quality of Life. A Prospective Multicentre Randomised Controlled Clinical Trial Comparing Ultrasound-guided Surgery to Traditional Palpation-guided Surgery (COBALT trial). *BMC Surgery* 11: 8
3. Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ (2007) Résultats carcinologiques et esthétiques du traitement du cancer du sein par plastie mammaire. 298 cas. *Ann Chir Plast Esth* 53: 124-34

58

Âge au diagnostic du cancer du sein de populations d'ascendance africaine et européenne : conséquences envisageables sur le dépistage organisé

P. Kadhel^{*1,2} et L. Multigner²

Sujet de l'étude

Le cancer invasif du sein est le cancer le plus fréquent de la femme. Aux États-Unis, une différence d'âge de survenue est retrouvée entre les populations afro-américaine (AAM) et euro-américaine (EAM). Ceci n'a pas été rapporté dans d'autres pays à un niveau national. Si des facteurs socio-économiques et environnementaux sont évoqués, d'autres génétiques et reliés à l'ethnicité ne peuvent pas être exclus.

Objectif

Le but de notre étude était de comparer l'âge de survenue de ce cancer entre des populations d'ascendance africaine (AA) et européenne (AE). Nous avons calculé la distribution de la fréquence des cas par classe d'âge, le pourcentage de cas avant 50 ans (entrée dans le dépistage organisé en France), ainsi que l'incidence standardisée à l'âge de la population mondiale et la distribution des cas attendus par classe d'âge. Ces 2 indicateurs minimisent l'influence de la structure d'âge des populations. Pour les populations de femmes considérées AA, il s'agissait des États-Unis [1], Barbade (BBD) [2], Martinique (MTQ) [3] et Guadeloupe (GDP). Les 4 laboratoires d'anatomopathologie de GDP ont permis de répertorier rétrospectivement les cas incidents entre 1999 et 2006. Pour les femmes considérées AE, il s'agissait : des États-Unis [1] et de la France métropolitaine (FMP) [4].

* Auteur correspondant

1 CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes, Pôle Parent-Enfant, service de gynécologie et obstétrique, 97159 Pointe-à-Pitre Cedex, Guadeloupe, France

2 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Inserm U1085-IRSET ; Campus universitaire de Fouillol, BP 250, 97157 Pointe-à-Pitre Cedex, Guadeloupe, France

Résultats

Le profil des courbes de la fréquence des cas distingue les populations d'AA de celles d'AE (fig. 1A et 1B). Le pourcentage de cas avant 50 ans était pour les EAM 20,3 % ; FMP 24,2 % ; AAM 29,2 % ; BBD 35,3 % ; MTQ 36,8 % et GDP 40,7 %.

Inversement, l'incidence standardisée (EAM 92,3 ; FMP 89,4 ; AAM 85,6 ; BBD 57,7 ; MTQ 48,2 ; GDP 37,2) et le profil des courbes des cas attendus (fig. 1C et 1D) distinguent les populations caribéennes des populations de la FMP et des États-Unis.

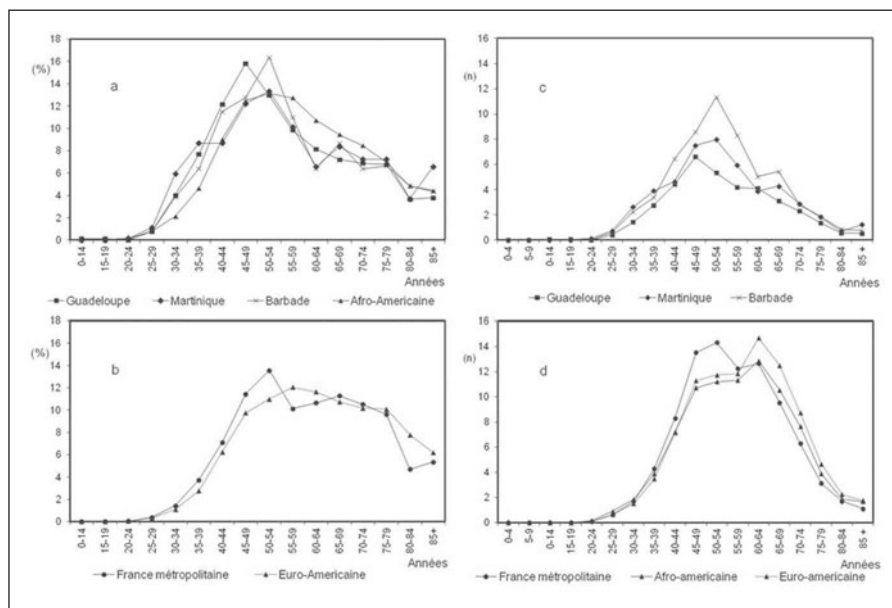


Figure 1 – Distribution de la fréquence de l'âge de survenue du cancer du sein (A et B) et de celle du nombre de cas attendus après standardisation à l'âge de la population mondiale (C et D).

Conclusion

La comparaison de la fréquence des cas détermine des regroupements selon l'ethnicité (AAM, BBD, MTQ et GDP *versus* EAM et FMP), vraisemblablement

en lien avec des facteurs génétiques, avec des pourcentages de cas avant 50 ans des populations AA supérieurs à celles AE. Ces observations soulèvent la question de l'âge d'entrée dans le dépistage organisé qui semble plus adapté aux populations AE qu'à celles AA. L'importance de cette question est majorée par le caractère plus agressif et le moins bon pronostic des cancers du sein de la femme plus jeune.

La comparaison de l'incidence standardisée et des cas attendus détermine des regroupements selon le mode vie et l'environnement de type occidental pris au sens large (Afro- et EAM, FMP *versus* BBD, MTQ et GDP).

Ces observations plaident pour l'abaissement de l'âge d'entrée dans le dépistage organisé pour les populations d'AA. Toutefois, l'influence de facteurs liés au mode de vie et à l'environnement, semble limiter cette nécessité à des sous-populations, telles que celles de la GDP et la MTQ.

Références

1. Surveillance Epidemiology and End Results (2009). Cancer of the Breast (Invasive) SEER Incidence and U.S. Death Rates, Age-Adjusted and Age-Specific Rates, by Race and Sex, 2002-06. Disponible à: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php?section=4&page=sect_04_table.10.html.
2. Hennis AJ, Hambleton IR, Wu SY *et al.* (2009) Breast cancer incidence and mortality in a Caribbean population: Comparisons with African-Americans. *Intern J Cancer* 124: 429-33
3. Dieye M, Escarmant P, Marez T *et al.* (2004) L'incidence et la mortalité par cancer en Martinique de 1996 à 2000. Fort de France: Registre des cancers de la Martinique.
4. Trétarre B (2003) Sein. In: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. In : Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J, eds. Institut de veille sanitaire, Paris. p. 99-105

59

Modalités de diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée : une absence d'acquis, une réflexion nécessaire...

N. Malingret, L.-M. Ecomard, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara, M. Asad-Syed, M. Boisserie-Lacroix, G. Hurtevent et M. Debled*

Sujet

Aucune donnée n'est à notre connaissance disponible concernant les modalités diagnostiques du cancer du sein après l'âge limite du dépistage organisé, 74 ans en France. Pourtant 20 % des patientes sont âgées de 75 ans au moins au diagnostic, une proportion qui va fortement augmenter dans les années à venir.

Objectif

Il est de décrire les circonstances de diagnostic de cancer du sein après 74 ans. Les médecins continuent-ils de prescrire des mammographies de dépistage ? Est-ce qu'un examen clinique systématique régulier vient remplacer la prescription de mammographies ? Ou le cancer du sein est-il diagnostiqué plus tardivement, lorsque les patientes signalent une modification mammaire ?

Méthode

Une analyse rétrospective a été réalisée sur l'ensemble des patientes ≥ 75 ans prises en charge à l'Institut Bergonié entre début 2008 et fin 2010 pour une lésion maligne du sein. Les patientes ayant un antécédent mammaire infiltrant ou *in situ* et les hommes ont été exclus.

Résultats

Un total de 329 patientes a été inclus, d'âge médian de 80 ans (75,0-98,5 ; 23 % ≥ 85 ans) (fig. 1).

* Auteur correspondant
Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

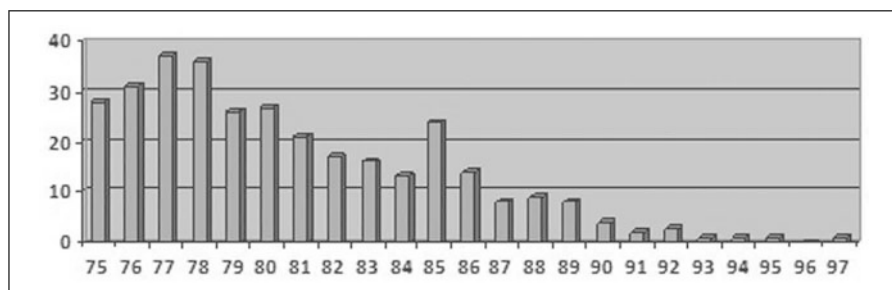


Figure 1 – Modalités de diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée.

À l'examen clinique initial, il s'agissait d'une tumeur T0 dans 46 cas (14 %), T1 dans 61 cas (19 %), T2 dans 123 cas (38 %), T3 dans 26 cas (8 %), T4 dans 65 cas (20 %) (T4b : 43 cas, T4c : 7 cas ; T4D : 13 cas). Une atteinte métastatique, non systématiquement recherchée, a été mise en évidence chez 23 des patientes ayant une tumeur infiltrante (8 %).

Sur le plan histologique, 265 cas correspondaient à un carcinome canalaire infiltrant, classé mSBR I, II et III dans 21 %, 52 % et 27 % des cas respectivement. Les autres résultats anatomopathologiques correspondaient principalement à un carcinome lobulaire infiltrant (35 cas) ou un carcinome *in situ* (14 cas). Dans 13 cas, il n'a pas été réalisé de biopsies diagnostiques.

Les circonstances de diagnostic ont pu être retrouvées chez 91,5 % des patientes (tableau I). Pour deux patientes (1 %), il s'agissait de la surveillance d'anomalies mammographiques repérées avant l'âge de 75 ans.

Tableau I. Circonstances de diagnostic.

	75-77 ans n = 93	78-80 ans n = 88	81-83 ans n = 54	84-86 ans n = 50	≥ 87 ans n = 42	Total n = 327
Non précisé	5	5	9	2	7	28
Suspicion par la patiente	57 (63 %)	41 (49 %)	27 (60 %)	32 (65 %)	17 (53 %)	174 (58 %)
Mammographie systématique	24 (26 %)	31 (37 %)	8 (18 %)	3 (6 %)	1 (3 %)	67 (22 %)
Diagnostic fortuit	7 (8 %)	10 (12 %)	5 (11 %)	11 (22 %)	12 (38 %)	45 (15 %)
Examen clinique de dépistage	0	1 (1 %)	5 (11 %)	2 (4 %)	5 (16 %)	13 (4 %)

Les principales caractéristiques des lésions en fonction des circonstances diagnostiques sont les suivantes (tableau II).

Tableau II. Principales caractéristiques des lésions.

	Suspicion par la patiente N = 174	Mammographie systématique N = 67	Diagnostic fortuit N = 45	Examen clinique de dépistage N = 13
Âge médian (min-max) % ≥ 80 ans	80,3 (75,0-94,7) 53 %	78,6 (75,0-91,2) 28 %	84,0 (75,2-98,5) 64 %	84,5 (79,4-85,4) 92 %
T0/T1/ T2/T3-T4	4 %-17 % 46 %-33 %	58 %-30 % 9 %-3 %	2 %-16 % 33 %-49 %	0-15 % 77 %-8 %
% avec <i>in situ</i> uniquement	3 %	10 %	0	0
Métastatique d'emblée	7 %	0	24 %	0
Grade mSBR I/II/III (carcinomes infiltrants)	19 %/54 %/27 %	23 %/56 %/21 %	14 %/58 %/28 %	18 %/82 %/0
TRT initial – TRT néoadjuvant – chirurgie (dont tumorectomie)	57 % 21 % (67 %)	7 % 90 % (85 %)	74 % 26 % (67 %)	69 % 31 % (100 %)

Conclusions

Bien que sujet à controverse, les mammographies de dépistage demeurent fréquemment prescrites après l'âge de 74 ans, puisque 22 % des patientes ayant une néoplasie du sein ont eu leur diagnostic suspecté par une mammographie de dépistage. Six fois sur dix, il s'agissait d'une lésion classée T0.

La proportion de cancers du sein suspectés par un examen clinique systématique apparaît très faible (4 % des cas). Considérant par ailleurs que 80 % des tumeurs suspectées par les patientes ou découvertes par hasard sont classées T3 ou T4, nous pensons que la réalisation d'un examen clinique mammaire systématique régulier devrait être fortement encouragée chez la patiente âgée.

60

HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein – Bilan à un an sur 14 000 entrées

J.-P. Bellocq^{*1}, L. Arnould², M.-P. Chenard³, J. Chetrit⁴, T. Petit⁵, C. Egele¹ et D. Fétique¹

Contexte

L'anatomie pathologique se trouve en première ligne dans le rendu de facteurs moléculaires pronostiques et prédictifs de réponse thérapeutique du cancer du sein (biomarqueurs). Les résultats de RO, RP, Ki-67 par immunohistochimie (IHC) et de HER2 par IHC et hybridation *in situ* (HIS) reposent dès lors sur : 1) des conditions préanalytiques maîtrisées, 2) des techniques d'examen rigoureuses, 3) des contrôles qualité périodiques et 4) des collectes de données à des fins de comparaison intra- et inter-laboratoires. HERFrance représente un outil informatique de suivi national de ces données. Il a été développé par l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique) en charge de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP) et en démarche d'accréditation selon la norme ISO 17043 des organismes de comparaison inter-laboratoires.

Objectif

Fournir aux structures d'ACP françaises des statistiques standardisées sur leurs résultats et permettre de les comparer aux données nationales (représentées par l'agrégation des données des structures participantes) pour détecter d'éventuels écarts et corriger les pratiques si nécessaire.

* Auteur correspondant

1 AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique), France

2 Département de Biologie et de Pathologie des Tumeurs, Centre Georges-François Leclerc, 21079 Dijon, France

3 Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires, 67000 Strasbourg, France

4 Institut d'Histo-Pathologie, 44100 Nantes, France

5 Centre de Pathologie Amiens-Picardie, 80000 Amiens, France

Méthodologie

L'outil : 1) est ergonomique, 2) est ouvert à toute structure d'ACP française, qu'elle soit membre ou non de l'AFAQAP, 3) respecte l'anonymat des structures, 4) ne comporte aucune donnée nominative de patients.

Les données colligées concernent : le type de prélèvement, le % de cellules marquées pour RO, RP et Ki-67 auquel s'ajoute l'intensité moyenne du marquage pour RO et RP, le score IHC et le statut d'amplification pour HER2. Pour RO et RP, le système fournit automatiquement le score d'Allred (0, 2-8) et le H-score (0-300).

Résultats

HERFrance a été ouvert en octobre 2011. L'objectif initial d'une participation volontaire de 100 structures d'ACP françaises actives dans le diagnostic du cancer du sein a été atteint après 8 mois d'entrée en service et 12 000 cas ont été recensés dans la base fin juillet. La répartition public/privé est équilibrée ; 55 % des structures inscrites participent au recensement des données et plus de 50 % des cas saisis émanent de 7 structures. Les journées de la SFSPM en novembre sont l'occasion de présenter les résultats nationaux après un an de fonctionnement.

Discussion

L'outil a été bien accueilli par les pathologistes du fait de sa simplicité et de la valeur ajoutée qu'il procure. Après un trimestre d'utilisation, de nouvelles fonctions ont été développées pour répondre aux demandes des pathologistes : 1) import de cas « en bloc » permettant d'intégrer des cas sans re-saisie à partir des données issues des systèmes de gestion des laboratoires (SGL) ; 2) informations additionnelles intégrées au formulaire de saisie pour affiner l'exploitation des données : médecin répondeur, traitement (post-chimio par ex.), nature de la tumeur (primitive ou métastatique), origine du bloc (interne, externe en examen ciblé de recours ou en sous-traitance régulière) ; 3) rapports statistiques scindés en 3 catégories pour une exploitation plus fine des données (tous prélèvements, biopsies, pièces opératoires) ; 4) intervalle de confiance affiché pour renseigner la fiabilité des résultats ; 5) exploitations statistiques personnalisées par groupes professionnels à statut et activité comparables (par ex. le Groupe des Pathologistes Libéraux – GPL – réunissant les plus gros laboratoires d'ACP privés français, les laboratoires d'ACP des CLCC, etc.).

HERFrance renforce le contrôle qualité interne de chaque structure d'ACP en offrant un outil de comparaison à l'échelle nationale ou au sein d'un groupe de structures d'ACP. La prestation ainsi offerte complète les essais d'aptitude régulièrement proposés par l'AFAQAP aux pathologistes français pour leurs évaluations externes de la qualité (EEQ) des différentes techniques qu'ils pratiquent, en particulier dans le domaine des biomarqueurs pour le cancer du sein.

Conclusion

Conçu comme un outil de recueil et d'exploitation de données clés dans le cancer du sein, HERFrance participe à renforcer la qualité des prestations des pathologistes. Il représente de plus un observatoire national de données indispensables à la prise en charge des patientes.

Remerciements

L'AFAQAP remercie la société Roche et l'INCa pour leur soutien à ce projet.

61

Score prédictif de l'envahissement de la chaîne mammaire interne et/ou sus-claviculaire dans les cancers du sein des quadrants internes N0 : aide à la décision pour la radiothérapie

C. Domblides*, J. Mendiboure, G. Macgrogan, C. Tunon de Lara, P. Lagarde, C. Breton-Callu, V. Brouste et M. Debled

Sujet

Bien que rarement considérée, la localisation interne des cancers du sein est associée à un risque accru de rechute systémique et de décès par cancer du sein [1, 2], particulièrement en l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire [3]. Cette valeur pronostique négative indépendante indique un drainage lymphatique direct dans le relais mammaire interne et/ou sus-claviculaire. L'irradiation des chaînes ganglionnaires internes (CGI) (chaîne mammaire interne (CMI) et/ou chaîne sus-claviculaire) reste cependant controversée et aucun standard n'existe.

Objectif

Élaborer un score prédictif d'atteinte des CGI (score d'envahissement ganglionnaire ou ScEG) pour les tumeurs des quadrants internes N0 permettant de mieux définir des critères d'irradiation des CGI.

Méthode

1. Élaboration d'un score prédictif (nomogramme) de l'atteinte ganglionnaire axillaire chez 3 235 patientes présentant une tumeur des quadrants externes opérée d'emblée avec curage et/ou recherche de ganglion sentinelle (période 1975-2008).

* Auteur correspondant
Institut Bergonié, 33000 Bordeaux, France

2. Application du ScEG à une population de 875 patientes opérées pour une tumeur des quadrants internes sans atteinte ganglionnaire axillaire et analyse du risque métastatique selon ce score.
3. Analyse rétrospective de l'irradiation des CGI selon le ScEG.
4. Validation du ScEG pour le risque de rechute métastatique selon la réalisation ou non d'une irradiation des CGI.

Résultats

1. Quatre facteurs indépendants ont été identifiés comme associés à une atteinte axillaire : taille (variable continue ($p < 0,0001$) ; grade mSBR 2 ou 3 ($p = 0,0003$ et $0,008$), emboles péritumoraux ($p < 0,0001$), récepteurs hormonaux positifs ($p = 0,002$).
2. L'analyse multifactorielle pour le risque métastatique des tumeurs des quadrants internes N0 a confirmé la valeur pronostique indépendante du ScEG, avec un recul médian de 11,9 ans [11,6-12,3].
3. Analyse rétrospective de l'irradiation des chaînes ganglionnaires internes selon le ScGE, en fonction de la réalisation d'une mastectomie ou d'une chirurgie conservatrice (tableau I).
4. Afin d'étudier l'impact de l'irradiation des chaînes ganglionnaires internes en fonction du ScGE, un cut-off du ScGE a été fixé arbitrairement au score correspondant au 40° percentile du risque d'atteinte ganglionnaire pour les tumeurs externes. Aucun impact de la radiothérapie n'a été observé pour les tumeurs avec ScGE faible (survie sans métastases à 10 ans : 90,7 % en absence d'irradiation *vs* 91,3 % en cas de radiothérapie). À l'inverse, un bénéfice significatif indépendant apparaît en faveur de la radiothérapie pour les patientes ayant un ScGE élevé (survie sans métastase à 10 ans de 72,0 % et 81,3 % respectivement ; $p = 0,039$).

Tableau I – Score prédictif de l'envahissement de la chaîne mammaire.

score	manquants	[0%;20%[	[20%;40%[	[40%;60%[	[60%;80%[	[80%;100%[
nombre de patientes	177	202	173	136	130	57
mastectomie (nombre) radiothérapie (%)	86 25,6%	30 13,3%	28 7,1%	33 12,1%	48 6,3%	21 28,6%
tumorectomie (nombre) radiothérapie (%)	91 31,9%	171 17%	144 38,2%	103 41,7%	82 31,7%	36 33,3%

Conclusion

Le ScGE peut aider à décider d'une irradiation des chaînes ganglionnaires sus-claviculaires et/ou mammaires internes pour des tumeurs des quadrants internes N0. Sa validation par d'autres analyses rétrospectives et au mieux par une analyse prospective est cependant tout à fait souhaitable.

Références

1. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JLB, Van Zee KJ *et al.* (2001) Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 193: 547-55
2. Madse E., Gobardhan PD, Bongers V *et al.* (2002) The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy on internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 1486-92
3. Cody HS, Urban JA (1995) Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2: 32-7

62

Utilisation d'une matrice Intégra sous-cutanée en reconstruction mammaire

K.-B. Clough*, M. Roche, T. Ihrai, C. Nos et I. Sarfati

Introduction

La reconstruction mammaire par prothèse expose à un risque de dépose d'implant en cas de mauvaise cicatrisation cutanée. Certaines patientes sont plus à risque de dépose en raison d'un revêtement cutané fragile (peau irradiée, reconstruction mammaire immédiate, etc.). L'utilisation de matrices de régénération dermiques (substrats dermiques acellulaires : SDA) pourrait réduire le taux de complications dans cette population. Nous avons réalisé une étude prospective visant à évaluer l'apport d'un SDA Intégra monocouche en reconstruction mammaire par prothèse (RMP) dans une série de patientes à risque élevé de complications postopératoires.

Matériel et méthodes

Nous avons utilisé une matrice Intégra pour 21 patientes (23 seins) ayant eu une RMP. La matrice était posée au contact de la prothèse, entre la peau et l'implant. 17 patientes ont eu une reconstruction immédiate (RMI) et 4 une reconstruction différée (RMD). En cas de RMD, le pôle supérieur de la prothèse était posé en arrière du pectoral et la matrice recouvrait la moitié inférieure de l'implant. En cas de RMI, la prothèse était dans une loge rétromusculaire constituée des muscles pectoraux et grand dentelé en haut et en dehors et la matrice recouvrait le pôle inféro-interne de l'implant.

Résultats

La reconstruction a fait appel à une prothèse dans 20 cas et à une prothèse d'expansion dans trois cas. Le volume moyen des implants était de 328 mL

* Auteur correspondant
Institut du Sein, 75116 Paris, France

(DS : 79). Le suivi moyen était de 17 mois (13-28). Il y a eu deux complications postopératoires. Une patiente a dû être réopérée à J11 pour drainage d'un sérome inflammatoire aseptique et une autre pour dépose de prothèse à J21 en raison d'un sepsis. Trois autres patientes ont eu un retard de cicatrisation traité par cicatrisation dirigée, sans conséquence pour la reconstruction. Le taux de dépose de prothèse était de 4 %.

Conclusion

En cas de RMP, immédiate ou différée, le SDA Intégra monocouche est parfaitement toléré lorsqu'il est interposé entre la peau et l'implant. Dans cette série prospective de patientes à haut risque de complications, nous n'avons observé aucune complication cutanée majeure et le taux de dépose de prothèse était de 4 %. Une étude multicentrique est proposée pour confirmer ces résultats.

63

Oncoplastie de niveau 2 : technique en « V » pour les cancers du quadrant inféro-interne du sein

S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough*

Introduction

Les deux principales options thérapeutiques chirurgicales du cancer du sein sont le traitement conservateur et la mastectomie. Les techniques oncoplastiques représentent une troisième option thérapeutique et associent à l'exérèse tumorale, un remodelage glandulaire dont le but est d'éviter les déformations postopératoires du sein et d'étendre les indications de traitement conservateur à des tumeurs jusque-là traitées par mastectomie.

Les auteurs proposent une technique chirurgicale oncoplastique dite en « V », adaptée à l'exérèse de lésions du quadrant inféro-interne du sein. Les résultats d'une série pilote sont rapportés.

Matériel et méthodes

Vingt-deux patientes présentant un cancer du quadrant inféro-interne opérées entre 2004 et 2011 par une technique oncoplastique de niveau 2 (plastie mammaire en V) ont été analysées. Cette technique est basée sur une résection triangulaire d'une partie du quadrant et un remodelage par translation interne de toute la partie inférieure et externe du sein, par une longue incision sous-mammaire.

Résultats

Le suivi médian était de 55 mois. La taille tumorale moyenne était de 23 mm (10-40). Le poids moyen de résection glandulaire était 101 grammes. Les marges tumorales étaient saines dans 95 % des cas. Une seule récurrence mammaire a été

* Auteur correspondant
Institut du sein, 75116 Paris, France

observée au cours du suivi, à distance du quadrant initial. Les résultats cosmétiques étaient excellents ou bons dans 95 % des cas.

Conclusion

La technique oncoplastique en « V » autorise une exérèse carcinologiquement satisfaisante de cancers volumineux du quadrant inféro-interne et un excellent contrôle local, sans induire de déformation postopératoire.

64

Techniques oncoplastiques de niveau 2 pour traitement conservateur du cancer du sein : analyse d'une série de 175 cas

S. Oden, T. Ihrai, C. Nos, J. Vilcoq, B. Poulet, I. Sarfati et K.-B. Clough*

Introduction

De nombreuses équipes pratiquant la chirurgie oncoplastique dans le cadre du traitement du cancer du sein ont exclusivement recours aux techniques en T inversé quelle que soit la localisation tumorale. Ces techniques ne sont pas adaptées à toutes les situations. Afin de limiter le taux de complications et d'éviter d'éventuels retards des traitements adjuvants, nous avons publié en 2010 un atlas de techniques oncoplastiques, proposant une technique spécifique à chaque localisation tumorale.

Patients et méthodes

Entre 2005 et 2010, 175 cancers du sein ont été traités en ayant recours à un atlas de techniques oncoplastiques en fonction de la localisation tumorale. La taille clinique moyenne des lésions traitées était de 31 millimètres (10-80). Les patientes ont fait l'objet d'une étude prospective des complications et de tout retard éventuel aux traitements postopératoires. Nous avons enregistré les récidives locales ou à distance et le résultat cosmétique a été évalué annuellement.

Résultats

Le poids moyen de résections était de 154 grammes (17-680). La taille tumorale moyenne, après examen histologique était de 25 millimètres (0-90). Les

* Auteur correspondant
Institut du sein, 75116 Paris, France

berges d'exérèse étaient saines dans 87 % des cas. Ce taux était fonction du type histologique. Parmi les 20 patientes chez lesquelles l'exérèse n'était pas *in sano*, 3 patientes ont eu une reprise de tumorectomie et 17 patientes une mastectomie.

Treize patientes (7,6 %) ont développé une complication. Trois ont entraîné un retard au traitement adjuvant (1,7 %). Au terme d'un suivi médian de 49 mois (23-96), 3 patientes (1,7 %) ont développé une récurrence locale. Le score cosmétique moyen était de 4,6/5.

Conclusion

L'atlas de techniques oncoplastiques spécifiques à chaque quadrant offre une alternative aux techniques en T inversé. Cet atlas permet de réaliser un traitement conservateur en cas de tumeurs volumineuses ou mal limitées avec un excellent contrôle local, un faible taux de complications et des résultats cosmétiques satisfaisants.

65

Interruption de l'aménorrhée chimio-induite sous inhibiteur de l'aromatase. Étiologies et conséquences thérapeutiques dans le cancer du sein

H. Klein¹, L. Leufflen^{1,2} et A. Lesur^{*1}

Introduction

L'hormonothérapie adjuvante par inhibiteur de l'aromatase (IA) est indiquée chez les patientes ménopausées dans le traitement du cancer du sein hormono-sensible. Chez les patientes en aménorrhée chimio-induite (ACI), après 2 ans de tamoxifène, un relais par IA s'effectue régulièrement, en raison du bénéfice attendu sur la survie sans récidence. À l'inverse, chez la femme non ménopausée, les IA ne peuvent être utilisées en raison d'un effet inducteur de l'ovulation, les rendant inefficaces.

Matériel et patientes

À travers 4 cas cliniques répertoriés entre 2008 et 2012, nous discuterons les étiologies et les conséquences thérapeutiques devant l'apparition de métrorragies sous IA chez les patientes en ACI.

Résultats

La moyenne d'âge à l'apparition des saignements est de 48 ans (44 à 51 ans). La durée moyenne de ACI avant introduction d'IA est de 42 mois (de 36 à 61 mois). Les patientes ont reçu en moyenne 12 mois (de 2 à 34 mois) d'IA avant de présenter des métrorragies. À l'apparition des saignements, elles ont bénéficié d'un bilan hormonal (17β -œstradiol/FSH), d'un frottis cervical, d'une

* Auteur correspondant

1 Université de Lorraine, Département de coordination sein, Centre Alexis Vautrin, 54511 Nancy, France

2 Université de Lorraine, Département de chirurgie oncologique, Centre Alexis Vautrin, 54511 Nancy, France

échographie pelvienne et parfois d'une biopsie endométriale voire d'une hystérocopie. Chez 3 patientes, une authentique reprise du cycle ovarien a été constatée, accompagnée d'une diminution des bouffées de chaleur, d'une ascension du taux de 17β -œstradiol et d'une baisse du taux de FSH. La quatrième patiente en ACI depuis 5 ans a signalé un épisode de saignements après 34 mois de traitement par IA sur atrophie endométriale simple, sans réapparition des cycles.

Discussion

La reprise du fonctionnement ovarien peut survenir après une période d'ACI. Le critère d'aménorrhée de 12 mois est insuffisant pour affirmer définitivement le statut ménopausique. D'après les données de la littérature, les dosages de 17β -œstradiol, FSH, AMH, inhibine B ne permettent pas non plus de conclure.

Conclusion

La prescription d'anti-aromatase en relais au tamoxifène chez des patientes en ACI doit être effectuée avec prudence. En présence de métrorragies sous IA, un bilan étiologique complet doit être fait. En cas de reprise du fonctionnement ovarien, l'hormonothérapie par IA doit être reconsidérée.

66

De la pratique des coupes larges en anatomie pathologique après mammectomie partielle pour adénocarcinome invasif, à la réduction du taux de récurrence locale

J. Thomassin Piana¹, E. Charafé Jauffret¹, A. Autret², A. Tallet³, J.-M. Extra⁴, E. Lambaudie⁵, G. Houvenaeghel⁵ et J. Jacquemier^{*1}

Contexte

Historiquement, les équipes sénologiques de l'Institut Paoli Calmettes (IPC) [1] ont beaucoup travaillé sur la chirurgie conservatrice en cas d'adénocarcinome mammaire. L'analyse des facteurs associés à la récurrence locale a mis en évidence l'importance en particulier de la qualité des marges d'exérèse, l'impact de la composante canalaire extensive. En 1995, dans le cadre des campagnes de dépistage en Europe, des recommandations ont été émises par un groupe d'experts Pathologistes, qui ont souligné l'intérêt de la standardisation des comptes rendus anatomopathologiques précisant la qualité des marges et en quantifiant entre autres la composante canalaire extensive. Ces deux notions nous ont conduits à mettre en place en 1995 la pratique des coupes larges afin d'être le plus exhaustif possible dans l'analyse des limites d'exérèse et de la composante endo-canalaire.

Matériel et méthodes

Afin d'évaluer l'impact de cette pratique plus lourde sur la fréquence des récurrences locales nous avons choisi de comparer deux périodes de 10 ans période 1 (P1) 1985-1995 653 cas avec un recul moyen de 120 mois, à la période

* Auteur correspondant

1 Service de biopathologie, Institut Paoli Calmettes, 13009 Marseille, France

2 Service de biostatistique, Institut Paoli Calmettes, 13009 Marseille, France

3 Service de radiothérapie, Institut Paoli Calmettes, 13009 Marseille, France

4 Service d'oncologie médicale, Institut Paoli Calmettes, 13009 Marseille, France

5 Service de chirurgie oncologique, Institut Paoli Calmettes, 13009 Marseille, France

2 (P2) 1996 -2005 953 cas avec un recul moyen de 85 mois, où dans les deux cas les patientes ont eu une chirurgie conservatrice pour un adénocarcinome infiltrant.

La prise en charge chirurgicale est identique pendant ces deux périodes, en cas de limites non saines une reprise chirurgicale est effectuée. Seuls les cas ayant une reprise conservatrice sont inclus dans cette étude. Le changement le plus important est anatomopathologique, avec pour la P2 une inclusion totale et en coupes larges de la pièce opératoire, permettant d'être entièrement exhaustif sur l'évaluation des marges. En revanche, ont été significativement plus fréquentes la radiothérapie complémentaire type *boost* (82/91 % $p < 0,001$), la chimiothérapie adjuvante (30 %/56 % $p < 0,001$) et l'hormonothérapie adjuvante (35 %/72 % $p < 0,001$).

Les paramètres pris en compte pour l'analyse tiennent compte des critères anatomopathologiques et cliniques.

Résultats

L'analyse comparative de ces deux périodes fait apparaître une très significative diminution du taux de récidives locales passant à 10 ans de 11,46 % à 3,36 % (tableau I).

Tableau I. Analyse univariée.

Période	Années	Nb de cas invasifs	Nb de récidives locales	Test	<i>Hazard ratio</i>	Test
P1	[1985-1995]	646	74 (11,46 %)	P logrank	1	P Wald
P2	]1996-2005]	953	32 (3,36 %)	< 0,001	0,32 [0,21,0,49]	< 0,001

L'analyse univariée souligne, de manière significative, l'impact sur la récurrence locale, de la période concernée ($p < 0,001$), de l'envahissement ganglionnaire ($p = 0,049$), du grade ($p = 0,008$), des limites ($p < 0,001$), des récepteurs hormonaux ($p < 0,0001$), de la chimiothérapie ($p = 0,012$).

L'analyse multivariée met en évidence l'impact prédominant de la période des coupes larges, c'est-à-dire de la période (RR = 2,24 ; $p = 0,0037$) et des marges finales (RR 0,5 ; $p = 0,008$) (tableau II).

Tableau II. Analyse multivariée.

Test	<i>Risk ratio</i> 95 %IC	<i>p</i>
Période diagnostique initiale	2,24 (1,30,3,85)	0,0037
Limites finales	0,504 (0,30,0,84)	0,0080
Hormonothérapie	1,95 (1,17,3,24)	0,0100
Grade SBR	0,570 (0,34,0,96)	0,0352
Pourcentage récepteur œstrogène	1,60 (0,86,2,96)	0,1385
Ganglions envahis	1,40 (0,77,2,54)	0,2679
Âge	1,10 (0,70,1,74)	0,6781
Chimiothérapie	0,964 (0,51,1,81)	0,9080
Pourcentage récepteur progestérone	0,982 (0,55,1,75)	0,9494

Conclusion

Cette réduction très importante du taux de récurrence locale à 10 ans est multifactorielle, cependant la qualité de la prise en charge anatomopathologique a été plus importante que celle des autres facteurs. Au moment où l'on discute de la distance minimale des marges saines [2, 3], il est fondamental de bien préciser de quelle manière celles-ci sont estimées.

Références

1. Houvenaeghel G, Lambaudie E, Buttarelli M (2008) *et al.* Margin status in invasive breast cancer. *Bull Cancer* 95: 1161-70
2. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ (2012) Surgical margins in lumpectomy for breast cancer--bigger is not better. *N Engl J Med* 367: 79-82
3. Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP, Xu RX (2009) Standardized and reproducible methodology for the comprehensive and systematic assessment of surgical resection margins during breast-conserving surgery for invasive breast cancer. *BMC Cancer* 9: 254



- Liste des orateurs et des modérateurs
des sessions plénières, des membres
du Conseil d'Administration
et des organisateurs 517
- Cours des orateurs des sessions plénières
et des membres du Conseil
d'administration 518
- Liste des abréviations 535

Liste des orateurs et des modérateurs des sessions plénières, des membres du Conseil d'Administration et des organisateurs*

Séverine ALRAN, Fabrice ANDRÉ, Éric-Charles ANTOINE, David AZRIA, Catherine BALU-MAESTRO, **Béatrice BARREAU**, **Jean-Pierre BELLOCQ**, Philippe BEUZEBOC, **Pascal BONNIER**, **Jean-Philippe BRETTE**, Monica CASTIGLIONE, **Luc CEUGNART**, Jean-Marc CLASSE, **Krishna B. CLOUGH**, **Hubert CROUET**, **Jean CUISENIER**, **Bruno CUTULI**, Dominique de ZIEGLER, Marc DEBLED, Jean-François DELALOYE, Clarisse DROMAIN, Michèle ESCOUTE, Marc ESPIE, **Alain FOURQUET**, Jean-Pascal FYAD, **Béatrice GAIRARD**, **Sylvia GIARD**, Joseph GLIGOROV, **Anne GOMPEL**, Jean-Marc GUINEBRETIÈRE, **Pierre HAEHNEL**, Gilles HOUVENAEGHEL, **Pierre KERBRAT**, Khaldoun KERROU, **François LAFFARGUE**, **Anne LESUR**, **Elisabeth LUPORSI**, **Moïse NAMER**, Frédérique PENAULT-LLORCA, Thierry PETIT, **Lucien PIANA**, Jean-Yves PIERGA, Geneviève PLU-BUREAU, **Henri ROCHÉ**, **Pascale ROMESTAING**, **Philippe ROUANET**, **Jacques ROUËSSÉ**, Roman ROUZIER, Elisabeth RUSS, **Rémy SALMON**, **Brigitte SÉRADOIR**, **Daniel SERIN**, Jean-Yves SEROR, **Marc SPIELMANN**, Patrice TAOUREL, Anne TARDIVON, Florence TRÉMOLLIÈRES, Magali TRIKI-LACROIX, **Richard VILLET**, Anne VINCENT-SALOMON, Daniel ZARCA

* En gras : membres du CA de la SFSPM

Cursus des orateurs des sessions plénières et des membres du Conseil d'administration

Séverine ALRAN



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chirurgien, chef de service chirurgie du sein
- Institut Curie, Paris (75)

Fabrice ANDRÉ



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur en oncologie médicale
- Oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif (94)
- Directeur unité INSERM U981

Éric-Charles ANTOINE



- Docteur en médecine
- Oncologue médical à l'ISHH (Institut du Sein Henri Hartmann), Neuilly-sur-Seine (92)
- Membre de l'ASCO, ESMO, AACR

David AZRIA



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur en Oncologie Radiothérapie à l'Université Montpellier I et CLCC Val d'Aurelle, Montpellier (34)
- Coordonnateur du pôle d'Oncologie Radiothérapie
- Membre élu du bureau national de la SFRO
- Membre de : ASCO, ESMO, ASTRO, EORTC
- Membre du comité éditorial *JCO, Radiation Oncology, Cancer Radiothérapie*

Catherine BALU-MAESTRO



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Radiologue, Chef de service de radiologie, Centre Antoine Lacassagne, Nice (06)
- Membre du bureau du CA de la SOFMIS

Béatrice BARREAU



- Docteur en médecine
- Radiologue. Exercice libéral Anglet (64)
- DEA d'anthropologie bio-culturelle
- Membre du CA de la SFSPM
- Présidente du dépistage des cancers en Pyrénées-atlantiques (Pyradec)

Jean-Pierre BELLOCQ



- Docteur en médecine
- Professeur d'anatomopathologie, chef du service d'anatomie pathologique générale Hautepierre, CHRU de Strasbourg (67)
- Membre de l'European Working Group for Breast Screening Pathology
- Président de l'AFAQAP
- Membre du CA de l'ADEMAS-Alsace
- Vice-président de la SFSPM

Philippe BEUZEBOC



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Oncologue médical, Institut Curie, Paris (75)
- Membre de l'ASCO, ESMO

Pascal BONNIER



- Docteur en Médecine, Chirurgien gynéco-obstétricien
- Professeur des universités
- Institut de chirurgie et d'oncologie gynécologiques et mammaires, Hôpital privé Beaugard, Marseille (13)
- Secrétaire de la SFOG
- Membre du CA de la SFSPM

Jean-Philippe BRETTE



- Docteur en médecine, Professeur des universités
- Ancien chef de service de gynécologie obstétrique, Hôpital civil de Strasbourg (67)
- Membre du CA de l'AFEM
- Membre du CA de la SFSPM

Monica CASTIGLIONE



- Docteur en médecine, Professeur d'oncologie
- Directeur de l'Unité d'onco-gynécologie du Centre du Sein des Hôpitaux Universitaires de Genève (Suisse)
- Consultante au Centre du Sein Seefeld (Hôpitaux Universitaires de Zürich, Suisse)
- Membre des comités éditoriaux de plusieurs revues scientifiques : *Annals of Oncology*, de l'*European Journal of Cancer*, *The Breast*

Luc CEUGNART



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chef du département d'imagerie, Centre Oscar Lambret, Lille (59)
- Membre du CA de la SOFMIS
- Membre du CA de la SFSPM

Jean-Marc CLASSE

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur en oncologie chirurgicale, gynécologie
- Chef de service de chirurgie, Institution de Cancérologie de l'Ouest, centre Gauducheau, Nantes (44)

Krishna B. CLOUGH

- Docteur en médecine, chirurgien
- Institut du sein, Paris (75)
- Ancien chef de service de chirurgie de l'Institut Curie, Paris (75)
- Membre de la Société française de chirurgie plastique, esthétique et reconstructrice, de Breast Surgery International
- Directeur du cours de chirurgie du sein de l'école européenne de chirurgie, codirecteur du cours de chirurgie cancérologique et reconstructrice du sein de l'Institut européen d'oncologie (Milan-Italie)
- Membre du CA de la SFSPM

Hubert CROUET

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chirurgien, Responsable du service de pathologie gynécologique, Centre François Baclesse, Caen (14)
- Trésorier adjoint de la SFSPM

Jean CUISENIER

- Docteur en médecine, Professeur en cancérologie clinique et chirurgicale à la Faculté de Lyon, officier des Palmes académiques ; chirurgien retraité du CLCC de Bourgogne, Dijon (21)
- Membre de : Association française de chirurgie (AFC), Société européenne de chirurgie oncologique (ESSO), Club des chirurgiens des CLCC
- Vice-Président de la SFSPM

Bruno CUTULI



- Docteur en médecine, oncologue-radiothérapeute, polyclinique de Courlancy, Reims (51)
- Membre de : ASTRO, EUSOMA, SFRO
- Secrétaire Général de la SFSPM

Dominique de ZIEGLER



- Docteur en médecine, gynécologue obstétricien, Professeur et responsable de l'Unité d'Endocrinologie Gynécologique du service de gynécologie obstétrique II et médecine de la reproduction du CHU Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Paris (75)
- Membre du comité éditorial de *Fertility and Sterility*

Marc DEBLED



- Docteur en médecine, oncologue médical, praticien spécialiste des CLCC
- Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux (33)
- Membre du Groupe Sein de l'EORTC

Jean-François DELALOYE



- Docteur en médecine, gynécologue
- Professeur associé à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne (Suisse)
- Médecin-chef du département de gynécologie-obstétrique et médecin responsable du centre du sein du CHUV de Lausanne
- Ancien président de la Société Suisse de Sénologie, ancien président du groupe des tumeurs gynécologiques de la SAKK, membres de l'IBSG

Clarisse DROMAIN



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chef de service du service de radiodiagnostic, Institut Gustave Roussy, Villejuif (94)
- Membre de la SFR, SIAD, ESR, ESGAR, Membre du comité scientifique de l'European Society of Radiology pour l'imagerie du sein

Michèle ESCOUTE



- Docteur en médecine, option radiodiagnostic
- Radiologue, centre d'Imagerie du sein, Marseille (13)
- Radiosénologie exclusive

Marc ESPIÉ



- Docteur en médecine
- MCU-PH, Centre des maladies du sein, hôpital Saint-Louis, Paris (75)
- Membre de : ASCO, ESMO
- Membre du CS de la SFG

Alain FOURQUET



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC, oncologue-radiothérapeute
- Chef du département d'oncologie-radiothérapie de l'Institut Curie, Paris (75)
- Société savantes et groupes de recherche : European Society of Radiation Oncology, American Society of Radiation Oncology, groupe Radiothérapie et groupe Sein de l'EORTC
- Membre du CA de la SFSPM

Jean-Pascal FYAD



- Docteur en médecine
- Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
- Ancien maître de conférences de l'université de Nancy
- Praticien à temps partiel du CLCC, Centre Alexis Vautrin, Nancy (54)

Béatrice GAIRARD



- Docteur en pharmacie
- MCU-PH en cancérologie Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, retraitée
- Secrétaire général de l'Association pour le dépistage des maladies du sein en Alsace
- Membre de l'European Group for Breast cancer Screening (Ancien Président)
- Chargée de Mission auprès de la Présidence et Ancien président de la SFSPM

Sylvia GIARD



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (59)
- Membre du CA de la SFSPM

Joseph GLIGOROV



- Docteur en médecine
- Oncologue médical, Praticien hospitalier à l'APHP-Tenon, Institut Universitaire de Cancérologie Paris VI, Paris (75)
- Membre de : SFC, ASCO, ESMO, AROME, EUSOMA
- Président de l'Intergroupe Francilien du Sein
- Cofondateur des Recommandations pour la pratique clinique de Nice Saint-Paul-de-Vence
- Vice-Président du CS des Recommandations pour la Clinique (RPC) Nice-Saint-Paul-de-Vence
- Rédacteur en chef de la revue *Oncologie*
- Membre du comité éditorial *JCO*, *The Breast*

Anne GOMPEL

- Docteur en médecine
- Professeur de Médecine de la Reproduction et de Gynécologie Médicale, Université Paris Descartes
- Responsable de l'Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Port-Royal Cochin, Paris (75)
- Inserm UMRS 938
- Membre du CA de la SFSPM, bureau du GEMVI, board de l'International Menopause Society, de l'AACR, de l'Endocrine Society
- Editorial board de *Maturitas* et *Climateric*, *Menopause International*, *CS de la Presse Médicale*

Jean-Marc GUINEBRETIÈRE

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Pathologiste, Département de biologie des tumeurs
- Hôpital René-Huguenin Institut Curie, Saint-Cloud (92)

Pierre HAEHNEL

- Docteur en médecine en radiologie et cancérologue
- Membre du CA de la Société française de radiologie (ancien Président)
- Membre du CA de la SFSPM (ancien Président)
- Ancien Président d'une structure de gestion régionale de dépistage du cancer du sein, Président du réseau régional de cancérologie d'Alsace (CAROL)

Gilles HOUVENAEGHEL



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur des Universités : Cancérologie Option Clinique
- Chirurgien, Département de Chirurgie Oncologique II, Institut Paoli Calmettes, Marseille (13)

Pierre KERBRAT



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur d'oncologie médicale à la Faculté de médecine de Rennes (35)
- Chef du département d'oncologie médicale au CLCC Eugène-Marquis, Rennes (35)
- Membre de : ASCO, ESMO
- Membre du CA de la SFSPM

Khaldoun KERROU



- Praticien hospitalier, médecine nucléaire
- Hôpital Tenon, Paris (75)
- Membre de : SNM (American Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), EANM (European Association Nuclear Medicine and Molecular Imaging), SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire)

François LAFFARGUE



- Docteur en médecine
- Professeur de gynécologie obstétrique, Faculté de Montpellier (34)
- Ancien chef de service de gynécologie, hôpital A-de-Villeneuve, Montpellier (34)
- Membre du CA de la SFSPM (ancien président)

Anne LESUR

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Oncosénologue, chargée de la Coordination Sein, Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy (54)
- Secrétaire Générale de la Société Française de Gynécologie
- Membre du Conseil Scientifique de la SOFMIS et du GEMVI
- Membre du CA de l'association Vivre comme Avant
- Chargée du suivi scientifique des congrès et secrétaire adjoint de la SFSPM

Elisabeth LUPORSI

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Docteur en statistiques
- Oncologue médical, biostatisticien, oncogénéticien, Centre Alexis Vautrin
- Oncologue référent INSERM, CIC de cancérologie Nancy, CHU et Université
- Membre du CA de la SFSPM

Moïse NAMER

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur associé en cancérologie à la Faculté de médecine de Nice (06)
- Ancien chef de service d'oncologie médicale au centre Antoine-Lacassagne de Nice (06)
- Directeur du cours supérieur francophone de Saint-Paul-de-Vence
- Fondateur et Président des RPC de Nice-Saint-Paul-de-Vence
- Membre de l'ESMO et de l'ASCO
- Membre de : *editorial board* du *Journal of Clinical Oncology*, comité scientifique du *European Journal of Cancer*, *advisory board* de *The Breast*, conseil scientifique de l'ESMO et de la European School of Oncology
- Membre du CA de la SFSPM

Frédérique PENAULT-LLORCA



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur des universités, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand (63)
- Chef du département de pathologie et pathologie moléculaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- Membre du Comité d'Orientation Stratégique, du groupe des essais cliniques précoces, du groupe de recherche translationnelle de Unicancer
- Membre du CS des Recommandations pour la Clinique (RPC) Nice-Saint-Paul-de-Vence
- Membre de la SFSPM, de GEFPICS (Groupe d'Étude des Facteurs Pronostiques par Immunohistochimie dans les Cancers du Sein), de l'ESMO et de l'ASCO
- Membre du conseil scientifique et responsable de la mise en place et de la validation des tests nationaux d'assurance qualité en hybridation in situ de l'AFAQAP
- Membre du CA de la Société Française du Cancer

Thierry PETIT



- Professeur des Universités, faculté de médecine de Strasbourg
- Chef du département d'Oncologie Médical CLCC Paul Strauss, Strasbourg (67)
- Membre ESMO, AACR et ASCO

Lucien PIANA



- Professeur de gynécologie-obstétrique
- Président de l'Association ARCADES (Bouches-du-Rhône)
- Membre du CA de la SFSPM (ancien président)

Jean-Yves PIERGA

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Oncologue médical, Institut Curie, Paris (75)
- Professeur de médecine à l'Université Paris Descartes, Paris (75)
- Chef du programme de recherche sur la maladie disséminée et des cellules tumorales circulantes à l'Institut Curie, Paris (75)
- Membre de la SFC, ESMO, de l'ASCO, du Groupe cancer du sein de l'EORTC et de la SFSPM

Geneviève PLU-BUREAU

- Docteur en médecine
- Professeur de gynécologie médicale, université Paris Descartes
- Unité de gynécologie médicale, Hôpitaux Universitaires Cochin Hôtel-Dieu Broca, Paris (75)
- INSERM U CESP 1018 Equipe 8
- Membre du CS du GEMVI, de la SFG

Henri ROCHE

- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur de cancérologie à la Faculté de Toulouse (31)
- Directeur des Affaires médicales de l'institut Claudius Regaud, Toulouse (31)
- Vice-Président des RPC Nice-Saint-Paul-de-Vence
- Membre de l'ASCO et l'ESMO, Chairman du programme Sein (PAC) à la FNCLCC
- Trésorier de la SFSPM

Pascale ROMESTAING

- Docteur en médecine
- Oncologue radiothérapeute, Hôpital Jean Mermoz, Lyon (69)
- Vice-Présidente d'Europa Donna France
- Membre du CA de la SFSPM

Philippe ROUANET



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Professeur des universités, CNU Cancérologie
- Chirurgien, Centre Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier
- Membre de: European society of surgical oncology, EORTC, Breast Cancer Cooperative Group, AFC
- Membre du CA de la SFSPM

Jacques ROUËSSÉ



- Docteur en médecine, Ancien praticien spécialiste des CLCC
- Ancien Directeur du Centre René Huguenin, Saint-Cloud (92)
- Membre de l'Académie de Médecine
- Membre du CA de la SFSPM

Roman ROUZIER



- Docteur en médecine, Docteur en Sciences DES de gynécologie-obstétrique
- Professeur des Universités, praticien hospitalier, Institut CURIE (75)

Elisabeth RUSS



- Docteur en médecine pathologiste
- Associée-gérante du Centre de Pathologie Passy, Paris (75)
- Membre de la SFP, de la SFSPM et de la Société Française de Colposcopie

Rémy SALMON



- Docteur en médecine, Ancien praticien spécialiste des CLCC
- Ancien chef du Département de chirurgie, Institut Curie, Paris (75)
- Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
- Membre de l'AACR, SSO (Society for Surgical Oncology)
- Membre du CA de la SFSPM

Brigitte SÉRADOUR



- Radiologue, Hôpital Privé Beauregard, Marseille (13)
- Coordinatrice du Groupe national de suivi du programme de dépistage des cancers du sein de l'Institut national du cancer (INCa), coordinatrice de la campagne de dépistage des cancers du sein des Bouches-du-Rhône (ARCADES)
- Membre du CA de la SFSPM (ancienne Présidente)

Daniel SERIN



- Docteur en médecine
- Oncologue radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon (84)
- Membre de la SFPO (ancien Président)
- Membre du CA de la SFSPM (ancien Président)

Jean-Yves SEROR



- Docteur en médecine, radiologue
- Activité libérale et hospitalière, Paris (75)
- Enseignement universitaire et post-universitaire

Marc SPIELMANN



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Chef de service d'oncologie médicale et pathologies mammaires, Institut Gustave-Roussy, Villejuif (94)
- Chargé de cours à la Faculté de médecine Paris XI, Paris XIII et à la Faculté de Besançon (25), Membre du CS des Recommandations pour la Clinique (RPC) Nice-Saint-Paul-de-Vence
- Membre de : l'ASCO, de l'ESMO
- Membre du CA de la SFSPM

Patrice TAOUREL



- Docteur en médecine
- Professeur de radiologie
- Chef de service imagerie médicale et Chef de Pôle d'Activités Urgences, Hôpital Lapeyronie, Montpellier (34)
- Président du CA de la SOFMIS
- Président du COGIM
- Membre du Bureau de la SFR
- Rédacteur en Chef du *Journal de Radiologie* jusqu'en 2010

Anne TARDIVON



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Radiologue à l'Institut Curie, Paris (75)
- Spécialisation en imagerie du sein
- Membre de la SFR, CERF, SFSPM et l'ESR
- Membre de la SOFMIS (ancienne Présidente)
- Membre du bureau de l'EUSOBI
- Membre du comité de rédaction du *Journal de Radiologie*

Florence TRÉMOLLIÈRES



- Docteur en médecine
- MCU-PH en biologie et médecine du développement et de la reproduction
- Endocrinologue, Centre de ménopause et maladies osseuses métaboliques, Hôpital Paule-de-Viguier, Toulouse (31)
- Membre de : American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), Endocrine Society, European Menopause and Andropause Society (EMAS), comité scientifique du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). Membre fondateur et secrétaire générale du Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (GEMVI)

Magali TRIKI-LACROIX



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Pathologiste, Institut Claudius Regaud, Toulouse (31)
- Membre de la SFSPM, de l'USCAP, du CS de l'AFAQAP, coordinatrice du GEFPICS et du groupe Sénopath

Richard VILLET



- Docteur en médecine, chirurgien
- Chef du service de chirurgie viscérale et gynécologique du groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris (75)
- Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris
- Membre de l'Académie nationale de chirurgie
- Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine
- Membre du CA de la SFOG
- Membre de : la Société Internationale Francophone d'Urodynamique (SIFUD), de la Société Francophone Internationale de Chirurgie Pelvienne, de l'ESSO
- Président de la SFSPM

Anne VINCENT-SALOMON



- Docteur en médecine, praticien spécialiste des CLCC
- Anatomopathologiste, diagnostic des cancers du sein, Département de Biologie des tumeurs, Institut Curie, Paris (75)

Daniel ZARCA



- Docteur en médecine
- Gynécologue obstétricien, compétent en chirurgie générale et en cancérologie
- Spécialisé en pathologie mammaire
- Praticien libéral, Médecin gynécologue-obstétricien, Paris (75)
- Rédacteur en chef de la revue *Gynécologie obstétrique Pratique*
- Coordinateur du Salon de Gynécologie obstétrique pratique

Liste des abréviations

AACR : American Association for Cancer Research

AFAQAP : Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique

AFEM : Association Française pour l'Étude de la Ménopause

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASTRO : American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

EORTC : European Organisation for Research on Treatment of Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

EUSOMA : European Society of Mastology

INCa : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

SFC : Société Française de Cancérologie

SFG : Société Française de Gynécologie

SFOG : Société Française d'Oncologie Gynécologique

SFR : Société Française de Radiologie

SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

SOFMIS : Société Française de Mastologie et d'Imagerie du Sein