

# Quelle chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante ?

*What kind of surgery after neoadjuvant chemotherapy?*

R. Rouzier<sup>1,2,3</sup>, C. Bezu<sup>3</sup>, F. Reyal<sup>1</sup>, C. Coutant<sup>4</sup>, D. Atallah<sup>5</sup> et E. Chereau<sup>3,6</sup>

*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.

<b>Consultation initiale</b>
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
<b>Consultation mi-parcours</b>
Évaluer la réponse et informer sur le traitement chirurgical Changement de stratégie si évolution sous CNA
<b>Consultation en préopératoire</b>
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
<b>Choix du traitement local - les indications de possible traitement conservateur</b>
Marge saines ( $\geq 2$ 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=jsonconvert2> [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  $\leq 40$  ans, des marges d'exérèse  $\leq 2$  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 % ( $\pm$  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 ( $\geq$  2 mm).

Pendant, 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 récurrence 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'entrait 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 récurrence 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 d'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](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	multicentrique	428	cN0/cN+	40,8	84,8 (363/428)	10,7 (15/140)	6,9 (15/218)
Yu <i>et al.</i> , 2007	prospectif	unicentrique	127	cN0	59,5	91,3 (116/127)	7,2 (5/69)	9,6 (5/52)
Lee <i>et al.</i> , 2007	prospectif	unicentrique	219	cN+	72,9	77,6 (170/219)	5,6 (7/124)	13,2 (7/53)
Kinoshita, 2007	prospectif	unicentrique	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	unicentrique	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	unicentrique	167	cN0-2	52,8	85,2 (144/169)	7,9 (6/76)	8,1 (6/74)
Classe <i>et al.</i> , 2009	prospectif	multicentrique	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	unicentrique	343	cN0-2	43,5	80,8 (277/343)	19,5 (23/118)	13,1 (23/176)
Alvarado <i>et al.</i> , 2012	prospectif	unicentrique	150	pN1+	58	92,6 (139/150)	23,8 (15/63)	20,8 (15/72)