

La chirurgie doit-elle être adaptée à la réponse ?

Must the extent of surgical resection be adapted to the response?

S. Giard

Mots clés : cancer du sein, traitements néoadjuvants, chirurgie

Keywords: breast cancer, neo-adjuvant therapy, surgery

La réponse est naturellement oui, puisque le seul bénéfice actuellement établi par les essais randomisés comparant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à chirurgie première est une réduction du taux de mastectomies totales dans le bras CNA. Mais de nombreuses questions restent en suspens :

- Comment évaluer au mieux la réponse pour programmer la chirurgie ?
- Qu'est-ce qu'une chirurgie adaptée ?

Le problème particulier de la chirurgie après hormonothérapie néoadjuvante ne sera pas abordé ici, celle-ci restant encore du domaine de la recherche clinique. La problématique de l'évaluation ganglionnaire n'est pas non plus discutée ici.

Données et limites de la littérature

La dernière méta-analyse [1] des 14 essais randomisés CNA *vs* chirurgie 1^{re} ne montre pas de différence de survie globale (SG) (OR = 0,98, IC95 % : 0,87-1,09). Le risque de récurrence locorégionale (RLR) est évalué sur 8 études ayant eu une chirurgie adéquate : il n'est pas différent entre les deux bras (OR = 1,12, IC95 % : 0,92-1,37). La diminution du taux de mastectomies totales (MT) est de 16,6 % (IC95 % : 15,1-18,1 %) mais pour des études où le taux de MT moyen

est de 52 % dans le bras chirurgie 1^{re}. De nombreuses études incluent des tumeurs déjà accessibles à une chirurgie conservatrice (CC) rendant l'évaluation du taux de CC « gagnées » par la CNA et la sécurité de tels gestes, difficiles. Dans l'essai NSABP B18 [2], pour les tumeurs de 5 cm et plus initialement, le taux de CC passe de 3 % avant CNA à 22 % de CC réalisées. Dans l'essai EORTC 10902 [3], 23 % des patientes programmées pour une MT initiale ont eu une CC après CNA. Enfin, dans l'étude de l'IGR [4], sur 594 patientes inéligibles pour une CC initiale, 48 % ont eu celle-ci après CNA (tableau I).

Tableau I. Efficacité comparée des différentes stratégies préchirurgicales d'évaluation de la réponse à la CNA à partir de six études [7].

	ExC	MD	Échographie	IRM
VPP	91 %	85 %	85 %	93 %
VPN	31 %	41 %	44 %	65 %
Sensibilité	50 %	81 %	90 %	86 %
Spécificité	82 %	48 %	33 %	79 %

ExC : examen clinique ; MD : mammographie digitale ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

La chirurgie doit-elle reséquer tout le lit tumoral initial ?

Mais alors pourquoi faire une CNA aux patientes relevant initialement d'une MT ?

Dans l'expérience du MD Anderson [5] (2 983 traitements conservateurs, 78 % initiaux, 22 % après CNA), le taux de RLR à 10 ans est de 6 % (IC95 % : 5-7 %) après chirurgie 1^{re} et de 10 % (IC95 % : 7-13 %) après CNA. Après ajustement sur les facteurs associés au risque de RLR en multivarié (< 50 ans, stade III initial, GHPIII, RH négatifs, RH+ sans hormonothérapie, embolies, maladie multifocale histologique, berges d'exérèse < 2 mm), il n'existe plus de différence de RLR entre les deux bras, laissant présumer que le devenir (local ou général) est avant tout lié au stade tumoral et aux caractéristiques biologiques de la tumeur. Dans l'essai NSABP B18 [2] (CC = tumorectomie standard), le taux de récidives intramammaires (et non pas de RLR) est de 15,9 % après CC pour des tumeurs réduites post-CNA, de 9,9 % quand la CC était possible avant CNA.

Après ajustement sur l'âge et la taille tumorale initiale, cette différence disparaît. Boughey [5] reprend 241 traitements conservateurs (T initialement $> 2 \text{ cm}^3$, 91 en chirurgie 1^{re}, 150 après CNA. Le taux de réinterventions pour berges non saines, le nombre de procédures chirurgicales et le taux de récurrences locales (recul court de 33 mois) sont comparables mais le volume réséqué est inférieur dans le groupe après CNA (113 cm^3 vs 213 cm^3), concluant au caractère moins « mutilant » de la CC après CNA.

L'étendue de l'exérèse peut donc s'adapter à la réponse après CNA, sans obérer le pronostic futur, sous réserve de la réaliser en berges saines et à condition de pouvoir évaluer aussi précisément que possible l'étendue des lésions restantes.

Comment évaluer la réponse pour planifier une chirurgie adéquate ?

Plus que l'évaluation des performances de la seule IRM pour prédire la réponse complète ou non (variable en fonction de la définition non standardisée de la réponse complète histologique [pCR]) [6], il est intéressant de comparer les performances des différentes stratégies pour évaluer la réponse avant la chirurgie. Croshaw [7] retient six études comparant l'examen clinique (ExC), la mammographie digitale (MD), l'échographie et l'IRM avec des performances voisines des différentes stratégies pour prédire la présence de maladie résiduelle (VPP) mais une nette supériorité de l'IRM pour évaluer l'absence de lésion résiduelle (VPN), prédiction qui ne s'avère cependant exacte que dans deux tiers des cas.

Le point important pour le chirurgien est de connaître l'étendue des lésions résiduelles pour réaliser une chirurgie en berges saines. Le mode de réponse tumorale à la CNA peut être en effet concentrique centripète ou fragmenté, en mosaïque. Ko [7] (166 patientes) compare la taille des images IRM à la taille histologique. L'âge, la taille initiale en IRM, l'existence d'un contingent *in situ* extensif, l'existence d'embolies vasculaires ne modifient pas la concordance IRM/histologie. En revanche, le sous-type tumoral (RH+ vs RH-, GHP I ou II) et le type d'image IRM (images non masses diffuses vs masses) aggravent la discordance entre mesures IRM et histologiques. L'hypothèse est qu'il existe sans doute une corrélation entre le type d'image IRM, le mode de réponse à la CNA, et le taux de pCR, l'ensemble étant déterminé par le sous-type tumoral. Ainsi, les images initiales de masse auront plutôt un mode de réponse concentrique et un taux de

pCR élevé, et se voient plus souvent avec les tumeurs triples négatives ; à l'inverse, les images initiales non-masses diffuses répondent plutôt en mosaïque avec un moindre taux de pCR, et plus souvent le fait des tumeurs luminales.

Il n'existe pas d'étude évaluant l'impact de l'IRM sur la qualité de la CC après CNA. Les essais COMICE et MONET ont inclus des tumeurs opérées d'emblée. Peut-on dire que leurs résultats (absence d'impact sur le taux de réinterventions pour berges non saines, voire augmentation dans l'essai MONET) sont transposables dans la chirurgie après CNA ?

Quels sont les critères d'une bonne chirurgie conservatrice après CNA ?

L'obtention de berges saines est pour le chirurgien le seul facteur de récurrence locale sur lequel il puisse agir. Le taux de berges non saines après CC post-CNA (4 à 25 %, fonction notamment de la définition des marges) ne semble pas différent de celui observé dans les CC d'emblée [8, 9]. L'équipe de Curie [10] a comparé les résultats après CNA de la CC conventionnelle *vs* l'oncoplastie. Le taux de berges non saines et le taux de reprises secondaires en MT étaient équivalents. Dans notre série d'oncoplastie [11], le taux de berges positives après CNA (9 %) est équivalent à celui des oncoplasties faites d'emblée pour les cancers invasifs (10 %).

L'obtention de berges saines suffit-elle à définir une CC adéquate après CNA ?

L'équipe du MD Anderson [12] a proposé un score prédictif de RLR après CC post-CNA s'appuyant sur quatre critères indépendants en multivariée : N2 ou N3 clinique, ypT > 2 cm, tumeur résiduelle multifocale, EV+. Mais ce score évalue le risque de RLR et non pas seulement intramammaires et reprend des critères qui sont aussi des facteurs de risque métastatique, la survie globale restant comparable entre CC et MT.

Des études plus récentes s'intéressent aux sous-types tumoraux comme facteurs prédictifs de pCR. Les résultats (meilleurs taux de pCR dans les TN et HER2 que pour les luminaux) serviront à mieux cibler les candidats à une CNA plutôt qu'à guider la procédure chirurgicale, en sachant cependant que le type de réponse en mosaïque est plutôt retrouvé dans les luminaux [13, 14].

Au total, la chirurgie doit être adaptée à la réponse après CNA en respectant toutes les étapes de la prise en charge :

- évaluation initiale clinique, mammographique, échographique et IRM ;

- mise en place d'un clip intratumoral en début de CNA ;
- évaluation préchirurgicale par examen clinique, mammographique et échographique. L'IRM post-CNA peut être réservée aux tumeurs mal évaluables par le bilan précédent ou en cas de discordance, ou lorsque que l'on hésite entre oncoplastie et MT. Elle paraît peu utile lorsque la décision de MT est déjà retenue. Une évaluation de la taille des lésions résiduelles et de leur distribution par rapport aux images initiales doit être précisée ;
- l'exérèse portera sur l'ensemble des images résiduelles, par CC standard en cas de réponse complète en imagerie (IRM) ou de petit foyer unifocal, par oncoplastie pour les foyers de plus grande taille ou en cas de réponse en mosaïque ;
- évaluation peropératoire macroscopique ou radiologique des berges avec réexcision ciblée immédiate si nécessaire ;
- vérification par l'examen histologique définitif du caractère sain des berges (> 2 mm ? pour l'*in situ* et l'invasif) avec reprise en cas de berges jugées non saines (15 % des cas environ).

En l'absence de réponse ou lorsque l'étendue des images résiduelles ne permet pas d'envisager une CC même large, la MT reste de mise avec ou sans reconstruction immédiate, celle-ci pouvant être faite avant ou après la radiothérapie adjuvante. La technique de reconstruction fait de préférence appel aux lambeaux myocutanés et en particulier au grand dorsal, technique qui paraît le moins à risque de complications dans cette situation [15, 16].

Conclusion

L'avenir passe d'abord par une meilleure sélection des patientes pouvant tirer bénéfice d'une CNA, mais aussi par une meilleure définition préchirurgicale des lésions résiduelles aisément transposable pour le chirurgien dans son appréciation du volume d'exérèse nécessaire. Enfin, il reste à mieux préciser dans quelles limites, une chirurgie conservatrice techniquement réalisable (en berges saines) et complétée par une radiothérapie suffit à garantir un bon contrôle local.

Références

1. Meijog JSD, van der Hage JA, van de Velde JH (2007) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *B J Surg* 94: 1189-200
2. Wolmark N, Wang J, Mamounas E *et al.* (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from NSABP B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102

3. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP *et al.* (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the EPRTC trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-37
4. 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
5. Boughey JC, Peintiger F, Meric-Bernstam F *et al.* (2006) Impact of preoperative *vs* postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg* 244: 464-70
6. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P *et al.* (2013) Meta-analysis of MRI in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 105: 321-33
7. Ko ES, Han BK, Kim RB *et al.* (2013) Analysis of factors that influence the accuracy of MRI for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* [Epub ahead of print]
8. Soucy G, Belanger J, Leblanc G *et al.* (2008) Surgical margins in breast-conservation operations for invasive carcinoma: does neoadjuvant chemotherapy have an impact? *J Am Coll Surg* 206: 1116-21
9. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G *et al.* (2006) Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol* 13: 1434-42
10. Naveau A, Kane A, Rimareix F (2012) Place de l'oncoplastie dans le traitement des cancers du sein traités par chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer du sein : surdiagnostic, surtraitement*. Paris: Springer Paris. p. 396-7
11. Cremieu H (2012) Expérience de l'oncoplastie de niveau II au centre O. Lambret. Thèse pour le DE de docteur en médecine. Lille
12. Chawla A, Hunt KK, Mittendorf A (2012) Surgical considerations in patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Futur Oncol* 8: 239-50
13. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G *et al.* (2012) Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 48: 3342-54
14. Gluck S, de Snoo F, Peeters J *et al.* (2013) Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Epub ahead print]
15. Oh E, Chim H, Soltanian HT (2012) The effects of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy on the surgical outcomes of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 65: e267-80
16. 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. Results of a 20 years single institution study. *EJSO* 37: 864-70