



**HAL**  
open science

# Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur ?

Marine Geffroy-Bellan

## ► To cite this version:

Marine Geffroy-Bellan. Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01734148

**HAL Id: hal-01734148**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734148v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI  
POINCARÉ, NANCY 1  
2010.....

FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE NANCY  
N°

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Marine GEFFROY**

le 28 octobre 2010

### **TRAITEMENT CHIRURGICAL DES RECIDIVES MAMMAIRES APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR INITIAL DU CANCER DU SEIN**

**Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur ?**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur F. Guillemin	Président
Monsieur le Professeur J.M. Vignaud	Juge
Monsieur le Professeur P. Olivier	Juge
Madame le Docteur C. Charra-Brunaud	Juge
Madame le Docteur F. Abel-Decollogne	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNE**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- Pédagogie :
- 1<sup>er</sup> Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et  
universitarisation études para-médicales »
- 2<sup>ème</sup> Cycle :
- 3<sup>ème</sup> Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**

**Professeur Bernard FOLIGUET**

**M. Christophe NÉMOS**

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Professeur Francis RAPHAËL**

**M. Walter BLONDEL**

**Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**Professeur Didier MAINARD**

**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean  
BEUREY

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de  
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard  
FIEVE - Jean FLOQUET

Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT -  
Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE -  
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX -  
Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -  
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –  
Jacques POUREL - Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean  
ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT

Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX -  
Hubert UFFHOLTZ

Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel  
WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-  
BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER



**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----  
**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL  
-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT  
-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,**

**ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER  
=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER  
-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN  
-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND  
-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL  
-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS  
-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC  
-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN  
-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER



## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POURTEL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET



## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

## **SERMENT**

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

**À notre maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur François GUILLEMIN**

Professeur de cancérologie, option clinique

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre grande culture chirurgicale.

Nous avons pu constater votre détermination au bloc opératoire et votre disponibilité pour les patients et les internes au cours de notre passage au Centre Alexis Vautrin.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur du respect qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

**À notre maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD**

Professeur d'anatomopathologie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer, à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

**À notre maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER**

Professeur de médecine nucléaire

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer, à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

**À notre juge,**

**Madame le Docteur Fabienne ABEL-DECOLLOGNE**

Gynécologue Obstétricien

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons apprécié, tout au long de notre internat, vos qualités professionnelles et humaines.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration qu'il nous permet de vous témoigner.

**À notre juge,**

**Madame le Docteur Claire CHARRA-BRUNAUD**

Oncologue Radiothérapeute

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons énormément appris à vos côtés en curiethérapie et radiothérapie.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences techniques et votre expérience clinique et vous remercier de votre soutien au cours de ces six derniers mois.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la gratitude et de l'admiration que nous vous portons.

**À ceux qui m'ont guidé dans ce travail de thèse,**

**Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL**

Pour son aide et son soutien dans l'écriture de cette thèse. Pour sa gentillesse et sa grande disponibilité. Pour ses compétences chirurgicales, sa curiosité scientifique et ses qualités humaines. Merci.

**Monsieur le Docteur Philippe RAUCH**

Pour son aide dans le recueil des données de cette thèse. Pour sa patte chirurgicale, son humour et les repas de midi à 11h30. Merci.

**À tous les médecins gynécologues obstétriciens de la maternité régionale de Nancy,**

Leur enseignement et leur expérience ont largement contribué à notre formation.

*Monsieur le Professeur Boutroy*

*Monsieur le Professeur Judlin*

*Monsieur le Docteur A. Barbarino*

*Madame le Docteur N. Dandachi*

*Monsieur le Docteur T. Darnaud*

*Madame le Docteur MO. Delaporte*

*Monsieur le Docteur A. Koebelé*

*Madame le Docteur C. Masias*

*Monsieur le Docteur A. Miton*

*Monsieur le Docteur O. Morel*

*Madame le Docteur AM. Ribon*

*Monsieur le Docteur T. Routiot*

*Monsieur le Docteur O. Thiebaugeorges*

*Monsieur le Docteur S. Villeroy de Galhau*

*Madame le Docteur A. Zaccabri*

Merci pour toutes ces journées mais aussi toutes ces nuits passées ensemble, pour ce que chacun m'a appris et apporté.

**À tous les médecins anesthésistes et pédiatres de la maternité régionale de Nancy,**

Pour leur indispensable présence à nos côtés.

**À tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat,**

**Dans l'ordre d'apparition,**

*Madame le Docteur C. Clément-Demange*

Obstétricienne féministe et délirante, pour m'avoir guidée à mes débuts.

*Messieurs les Docteurs E. Welter et P. Collin*

Parce que ce stage à Thionville reste un très bon souvenir.

*Monsieur le Docteur M. Gunther*

Parce que tu m'as fait aimer la chirurgie, pour ton humour. Bon courage.

*Messieurs les Docteurs Wagner et Kalouche*

Pour leur gentillesse et leur accueil lors de mon stage en chirurgie à Verdun.

*Messieurs les Docteurs F. Gallon et R. Rieger*

Pour m'avoir souvent prêter leur bistouri.

À tous les médecins de l'Hôpital Maternité de Metz

Pour ce que chacun m'a apporté.

*Monsieur le Docteur J.L. Verhaeghe*

Pour ses compétences chirurgicales et sa disponibilité en toute circonstance.

*Monsieur le Docteur G. Dolivet*

*Mesdames les Docteurs S. Cortese et R. Mastronicola*

Parce que je n'ai plus peur des canules de trachéotomie maintenant.

*Monsieur le Docteur P. Droullé*

Pour son incroyable expérience, sa grande culture artistique.

*Madame le Docteur K. Pollet*

Pour tout ce qu'elle m'a appris en imagerie de la femme.

*Monsieur le Professeur D. Peiffert* et tous les médecins du service de radiothérapie du CAV  
Pour leur accueil chaleureux lors de mon stage de médecine, riche d'enseignement.

*Madame le Docteur L. Tournier Rangeard*

Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés, merci pour ta confiance et ton soutien.

À tous les médecins du CAV

Pour leur engagement auprès des patients et de leurs familles, pour leur grande disponibilité.

**À mes aînés,**

*Madame le Docteur M.L. Eszto*

*Madame le Docteur G. Poulizac*

*Madame le Docteur S. Dahloff*

*Monsieur le Docteur D. Tisserant*

*Monsieur le Docteur J.B. Olivier*

*Monsieur le Docteur Ballay Villaume*

**À mes chefs de clinique et amis,**

*Madame le Docteur E. Monceau*

Monceau, bien plus qu'un nom, c'est un concept ...

J'admire tes compétences autant que ta bonne humeur, merci pour tes conseils et ton soutien.

Merci pour ton amitié et bonne chance pour ta nouvelle vie mon loup !

*Monsieur le Docteur L. Makke*

Le plus finlandais des franco-libanais que je connaisse ...

Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ton soutien.

Je te dis à l'année prochaine pour le D.U. d'écho !

*Madame le Docteur A. Barbier*

Gynécologue obstétricienne talentueuse et jolie maman de famille nombreuse, tu restes un modèle pour moi et pour nous toutes ...

À nos projets ...

*Monsieur le Docteur M. Muller*

Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

Bonne chance pour ta carrière Alsacienne.

*Madame le Docteur Ouarda Kenouchi*

J'admire ta dextérité autant que ton enthousiasme.

Merci pour tes conseils précieux et ton soutien.

**À tous mes co-internes,**

**Les gynécologues,**

*Delphine, Séverine, Émilie et Anabela*

Mes collègues de promo et amies depuis 5ans.

*Cathy et Joël*

Qui sont grands maintenant.

*Aline*

Tu est une amie très précieuse.

*Elise*

Cofondatrice du club des amatrices de Yetis.

Et bien sûr toutes et tous les autres avec qui j'ai traversé ces cinq années d'internat.

**Et les autres,**

*Rémi, Kristina, Olivier, Christophe (« Touffe »), Alexandre et François, Terence, Ronan, Anne-sophie, Philippe, Abdel, Pascale et Marie Pauline.*

**À tous mes co-locataires de l'internat,** d'Épinal à Verdun en passant par Thionville ...

*Sophie et Guillaume, Pierre Yves, Cécile, Mathilde, Jérôme, Marie, Hélène, Imane, Jean, Claire et Jean-Philippe*

**À tout le personnel de la Maternité Régionale de Nancy,**

La petite équipe du PATUGO, Cathy, Marie et bien sûr l'irremplaçable Brigitte ...  
On vous aime parce que vous êtes tout simplement géniales!

Toute l'équipe de salle de Naissance.

Pour les longues nuits passées avec vous et les nombreuses autres à venir.

Toute l'équipe de RICHON 2 et RICHON 3, avec qui j'ai fait mes premiers pas à la MRAP.  
Laetitia, j'en profite pour rendre hommage à cet étudiant roumain qu'on a jamais revu...

La fine équipe du service de gynécologie, qui se reconnaîtra ...

La plus belle mariée de 2008 vous remercie encore.

Toute l'équipe d'échographie.

Lydie, pour ta patience et ton soutien, merci pour tout ce que tu m'as appris.

Isabelle, la taulière, pour nos fous rires et les gondoles de Venise.

Rachel, Nicole et Claudine, les secrétaires les plus déjantées que j'ai été amené à rencontrer

À toute l'équipe du bloc opératoire.

Parce que les pyjamas en pilou pilou, ça met tout le monde d'accord.

**À tout le personnel de la maternité Sainte Croix de Metz,**

Avec une pensée toute particulière pour l'équipe de salle de naissance.

**À tout le personnel de chirurgie et du bloc opératoire de Verdun,**

Un grand merci pour votre accueil chaleureux.

**À tout le personnel de chirurgie et du bloc opératoire du CAV**

**À tout le personnel de radiothérapie et de curiethérapie du CAV**

Avec une pensée toute particulière pour July, Isabelle et Céline.

Maryline, Aurélie, Caro et Amandine, merci pour votre soutien.

*À Damien, mon mari, mon « Billy »,*

Merci pour ta patience et ton indispensable présence à mes côtés cette année et depuis 10 ans déjà ... À nos projets.

*À mes parents,*

Papa, merci pour ton soutien sans faille depuis bientôt 30 ans. T'es plutôt cool comme mec ...

Maman, merci pour ta patience, ta fantaisie, ta douceur et ta bonne humeur de tous les jours.

*À ma sœur, Cécile, dont je suis tellement fière.*

Ce fut un plaisir de grandir à tes côtés. À nos fous rires passés et à venir.

*À ma grande mère, qui doit être tellement fière.*

*À mes beaux-parents, pour leur accueil chaleureux. À Bernadette ...*

*À ma grande famille, et surtout à Yves, mon oncle, qui nous a quitté cette année.*

Je ne raterai pas la prochaine « cousinade », c'est promis !

*À Maryline, ma meilleure amie.*

**Aux Bretois,**

*Benoît et Cynthia, Jim et Béné, JB et Aurélie, Anne, Athanase et Florence, Walter et Valérie.*

À vos enfants.

**Aux Québécois,** Tanguy, Anne Gaëlle et leurs moitiés

**Aux Lorrains de souche et d'adoption, notre famille de substitution,**

*Anne Lise et Fabien, Hélène et Thierry, Cathy et Jérôme, Servane et Antoine, Fanny et Julien.*

*À vos enfants, Charles, Camille, Thomas, Maël, « Georgette » et Filou.*

*À Véronique, Serge et leurs trois filles, à Gaëlle.*

Je dédie cette thèse

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	26
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	27
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>28</b>
<b>2 GENERALITES.....</b>	<b>29</b>
2.1 ÉPIDEMIOLOGIE.....	29
2.1.1 Incidence.....	29
2.1.2 Facteurs de risque.....	30
2.2 ANATOMOPATHOLOGIE.....	32
2.2.1 Quelques définitions.....	32
2.2.1.1 Carcinome intraépithélial ou in situ.....	32
2.2.1.2 Carcinome micro-invasif.....	32
2.2.1.3 Carcinome infiltrant avec composante intra-canaulaire prédominante.....	32
2.2.1.4 Carcinome infiltrant.....	33
2.2.2 Tumeurs épithéliales non infiltrantes.....	33
2.2.2.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS).....	33
2.2.2.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS).....	34
2.2.3 Tumeurs épithéliales infiltrantes.....	34
2.2.3.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI).....	35
2.2.3.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	35
2.2.4 Autres tumeurs malignes du sein.....	36
2.2.5 Évaluation des récepteurs hormonaux.....	37
2.2.6 Évaluation du statut HER2.....	37
2.3 HISTOIRE NATURELLE.....	39
2.3.1 Évolution ganglionnaire.....	39
2.3.2 Évolution métastatique.....	40
2.4 DIAGNOSTIC.....	40
2.4.1 Diagnostic clinique.....	40
2.4.2 Diagnostic radiologique.....	41
2.4.2.1 La mammographie.....	41
2.4.2.2 L'échographie.....	42
2.4.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	42
2.4.2.4 Dépistage organisé du cancer du sein.....	43
2.4.2.5 Bilan d'extension métastatique.....	44
2.4.3 Diagnostic histologique.....	45
2.4.3.1 Cytoponction à l'aiguille fine.....	45
2.4.3.2 Microbiopsie.....	45
2.4.3.3 Macrobiopsie assistée par le vide.....	45
2.5 MODALITES THERAPEUTIQUES.....	46
2.5.1 Traitement chirurgical.....	46
2.5.1.1 Mastectomie totale.....	46
2.5.1.2 Tumorectomie ou mastectomie partielle.....	47
2.5.1.3 Le curage axillaire.....	48
2.5.1.4 Le ganglion sentinelle axillaire (GS).....	48
2.5.2 Traitements adjuvants.....	50
2.5.2.1 La radiothérapie.....	50
2.5.2.1.1 Volumes cible et organes critiques.....	50
2.5.2.1.2 Technique d'irradiation et dosimétrie.....	51
2.5.2.2 Le traitement médical adjuvant.....	52
2.5.2.2.1 La chimiothérapie adjuvante.....	52
2.5.2.2.2 Les anticorps monoclonaux.....	53
2.5.2.2.3 L'hormonothérapie.....	54
2.5.2.2.3.1 Le TAMOXIFÈNE.....	54
2.5.2.2.3.2 Les inhibiteurs de l'aromatase.....	55
2.5.2.2.3.3 Principes de prescription.....	55
2.5.2.3 Séquence des traitements adjuvants.....	56

<b>3</b>	<b>TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN .....</b>	<b>57</b>
3.1	HISTORIQUE.....	57
3.2	VALIDATION DU TRAITEMENT CONSERVATEUR.....	59
3.3	L'APPORT DE LA RADIOTHERAPIE.....	61
3.3.1	<i>Rôle de la radiothérapie dans le traitement conservateur</i> .....	61
3.3.2	<i>Le complément de dose au lit opératoire ou « boost »</i> .....	62
3.4	INDICATIONS ET LIMITES DU TRAITEMENT CONSERVATEUR .....	64
3.4.1	<i>Les RPC de Saint Paul de Vence (2007)</i> .....	64
3.4.2	<i>Les extensions du traitement conservateur</i> .....	65
3.5	RECIDIVE LOCALE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR .....	66
3.5.1	<i>Les facteurs de risque de rechute locale</i> .....	66
3.5.1.1	L'âge .....	66
3.5.1.2	Les emboles tumorales .....	68
3.5.1.3	Le statut de la marge d'exérèse .....	68
3.5.1.4	La taille tumorale .....	70
3.5.1.5	Le grade histopronostique .....	70
3.5.1.6	La présence de carcinome in situ .....	71
3.5.1.7	Le type histologique.....	72
3.5.1.8	Le caractère multifocal de la tumeur.....	72
3.5.1.9	Le statut des récepteurs hormonaux.....	72
3.5.2	<i>Pronostic de la récurrence locale</i> .....	73
3.5.2.1	Impact de la récurrence locale sur la survie.....	73
3.5.2.1.1	Délai d'apparition de la récurrence .....	74
3.5.2.1.2	Vraie récurrence locale versus nouvelle tumeur primitive .....	75
3.5.2.1.3	Autres facteurs pronostiques.....	77
3.5.2.2	Impact de la récurrence locale sur la survenue de métastases .....	77
3.5.3	<i>Traitement de la récurrence locale</i> .....	78
3.5.3.1	Bilan pré-thérapeutique.....	78
3.5.3.1.1	Surveillance après traitement conservateur .....	78
3.5.3.1.2	Bilan d'extension métastatique.....	79
3.5.3.1.3	Place de la TEP-TDM .....	79
3.5.3.2	Traitement chirurgical de la récurrence .....	80
3.5.3.2.1	La mastectomie .....	80
3.5.3.2.2	Exploration ganglionnaire axillaire.....	81
3.5.3.2.3	La chirurgie conservatrice de rattrapage après récurrence locale.....	81
3.5.3.2.4	Traitements médicaux complémentaires.....	82
<b>4</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>83</b>
4.1	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	83
4.2	TYPE D'ETUDE .....	83
4.3	POPULATION .....	84
4.3.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	84
4.3.2	<i>Critères d'exclusion</i> .....	84
4.3.3	<i>Population de l'étude</i> .....	84
4.3.4	<i>Le traitement conservateur initial</i> .....	86
4.3.5	<i>Vraies récurrences ou nouvelles tumeurs primitives</i> .....	86
4.4	ANALYSE STATISTIQUE .....	87
<b>5</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>88</b>
5.1	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	88
5.1.1	<i>Caractéristiques des patientes</i> .....	88
5.1.2	<i>Caractéristiques tumorales</i> .....	88
5.2	COMPARAISON DES DEUX GROUPES (M VS T) .....	90
5.2.1.1	Caractéristiques des tumeurs initiales.....	90
5.2.1.2	Caractéristiques des récurrences .....	90
5.3	SURVIE GLOBALE APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	92
5.3.1	<i>Courbes de survie globale</i> .....	92
5.3.2	<i>Facteurs pronostiques de survie globale</i> .....	92
5.3.2.1	Caractéristiques des tumeurs initiales.....	92
5.3.2.2	Caractéristiques des récurrences .....	94
5.4	SURVIE SPECIFIQUE APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	95
5.4.1	<i>Courbes de survie spécifique</i> .....	95
5.4.2	<i>Facteurs pronostiques de survie spécifique</i> .....	96
5.4.2.1	Caractéristiques des tumeurs initiales.....	96

5.4.2.2	Caractéristiques des récurrences .....	96
5.5	SURVIE SANS METASTASES APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	98
5.5.1	<i>Courbes de survie sans métastase</i> .....	98
5.5.2	<i>Facteurs pronostiques de survie sans métastase</i> .....	98
5.5.2.1	Caractéristiques des tumeurs initiales .....	98
5.5.2.2	Caractéristiques des récurrences .....	99
5.6	CONTROLE LOCAL APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	100
5.6.1	<i>Courbes de survie sans nouvelle récurrence locale</i> .....	100
5.6.2	<i>Facteurs pronostiques de contrôle local</i> .....	101
5.6.2.1	Caractéristiques des tumeurs initiales .....	101
5.6.2.2	Caractéristiques des récurrences .....	101
<b>6</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>103</b>
6.1	SURVIE GLOBALE APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	104
6.1.1	<i>Impact du type de chirurgie sur la survie globale</i> .....	104
6.1.2	<i>Facteurs pronostiques de la survie globale</i> .....	106
6.2	CONTROLE LOCAL APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	107
6.2.1	<i>Récurrence locale après second traitement conservateur</i> .....	107
6.2.2	<i>Traitement de la nouvelle récurrence</i> .....	109
6.2.3	<i>Irradiation partielle du sein</i> .....	110
6.2.4	<i>Récurrence locale après mastectomie de sauvetage</i> .....	112
6.3	SURVIE SANS METASTASE APRES TRAITEMENT DE LA RECIDIVE .....	113
6.4	DELAI DE RECIDIVE .....	114
6.5	NOUVELLES TUMEURS PRIMITIVES ET VRAIES RECIDIVES .....	114
6.6	LES LIMITES DE L'ETUDE .....	116
<b>7</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>137</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**RR** : Risque Relatif

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ

**CLIS** : Carcinome Lobulaire In Situ

**SBR** : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson

**CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant

**CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant

**RH** : Récepteurs Hormonaux

**RE et RP** : Récepteurs aux Estrogènes et à la Progestérone

**FISH** : hybridation in situ en fluorescence

**CISH** : hybridation in situ par sonde chromogène

**SISH** : hybridation in situ par sonde marquée à l'argent

**ACR** : American College of Radiology

**TEP** : tomodesitométrie par émission de positons

**TDM** : tomodesitométrie

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**GS** : Ganglion Sentinelle

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**SOR** : programme Standards, Options, Recommandations

**RPC** : Recommandations pour la Pratique Clinique

**TAM** : tamoxifène

**IA** : Inhibiteurs de l'Aromatase

**OR** : Odds Ratio

**IC** : Intervalle de Confiance

**HR** : Hasard Ratio

**NP** : New Primitive, nouvelle tumeur primitive

**TR** : True Recurrence, vraie récidence

**ULD** : Uncontrolled Local Disease, maladie incontrôlable localement

**RTE** : radiothérapie externe

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## Tableaux

**Tableau 1** Résultats des mastectomies de sauvetage après récurrence locale

**Tableau 2** Résultats des seconds traitements conservateurs après récurrence locale

**Tableau 3** Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs primitives et des récurrences (p. 89)

**Tableau 4** Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des récurrences (p. 91)

**Tableaux 5** Caractéristiques des tumeurs initiales influençant la survie globale (p. 93)

**Tableau 6** Caractéristiques des récurrences influençant la survie globale (p. 94)

**Tableau 7** Caractéristiques des récurrences influençant la survie spécifique (p. 97)

**Tableau 8** Caractéristiques des récurrences influençant la survie sans métastase (p. 99)

**Tableau 9** Caractéristiques des récurrences influençant le contrôle local (p. 102)

**Tableaux 10** Second traitement conservateur radiochirurgical (p. 110)

## Figures

**Figure 1** Population de l'étude (p. 85)

**Figure 2** Courbes de survie globale après traitement de la récurrence (p. 92)

**Figure 3** Courbes de survie spécifique après traitement de la récurrence (p. 95)

**Figure 4** Courbes de survie sans métastase après traitement de la récurrence (p. 98)

**Figure 5** Courbes de survie sans nouvelle récurrence locale (p. 101)

**Figure 6** Arbre décisionnel pour le choix du traitement chirurgical initial (p. 118)

**Figure 7** Arbre décisionnel pour le choix du traitement chirurgical de la récurrence (p. 119)

# 1 Introduction

Premier cancer de la femme, avec 52 000 nouveaux cas estimés et environ 12 000 décès par an en France, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique.

Le dépistage de ces cancers à un stade précoce, associé au développement des traitements adjuvants, a permis l'extension des indications du traitement conservateur radiochirurgical. Il est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petite taille.

L'équivalence, en termes de survie, entre mammectomie et traitement conservateur est bien documentée, néanmoins les taux de rechute locale sont plus importants après conservation du sein.

La mammectomie reste encore actuellement le traitement habituel de la récurrence mammaire après traitement conservateur. Cependant aucun auteur n'a pu constater d'impact négatif sur la survie d'une deuxième chirurgie conservatrice après une première rechute locale. La conservation du sein lors d'une première récurrence locale après traitement conservateur initial reste encore aujourd'hui une question controversée.

Nous avons voulu, à travers une étude rétrospective, comparer les survies globale, spécifique et sans récurrence de patientes traitées par chirurgie radicale ou conservatrice pour une première rechute mammaire isolée après traitement conservateur initial.

## **2 Généralités**

### **2.1 Épidémiologie**

#### **2.1.1 Incidence**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Chaque année dans le monde, plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, représentant 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés. En Europe, l'incidence du cancer du sein croit globalement de 1 à 3% par an depuis 30 ans, cette augmentation concerne toutes les classes d'âge. En France, on a estimé le nombre de nouveaux cas de cancer du sein à 52 000 pour l'année 2009 [1, 2].

C'est aussi la première cause de mortalité par cancer avec 410 000 décès répertoriés pour l'année 2002. En France, c'est la première cause de mortalité chez la femme de 35 à 55 ans, avec environ 12 000 décès par an. La mortalité, relativement stable jusqu'à présent, commence à diminuer [1, 2].

L'incidence du cancer du sein varie en fonction de l'âge : les taux augmentent régulièrement depuis l'âge de 30 ans jusqu'à environ 65 ans et ce taux reste élevé jusqu'à 85 ans. Ainsi, seuls 29% des cas de cancer du sein apparaissent avant 50 ans et 56% entre 50 et 74 ans [1].

En Europe, la survie relative est de 94% à un an, 84% à 3 ans et 77% à 5 ans. La France présente avec la Suède le meilleur taux de survie, avec plus de 80% à 5 ans. L'amélioration de la survie dans les vingt dernières années peut être attribuée à la plus grande précocité du diagnostic via le dépistage organisé et au développement des traitements adjuvants [1].

### 2.1.2 Facteurs de risque

**Le sexe** est le principal facteur de risque de cancer du sein car il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes.

**L'âge** est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. À partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre [3].

**La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce (avant 11 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans)** sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis (RR = 2). L'ensemble de ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux oestrogènes endogènes : on parle de cancer hormono-dépendant [1, 3].

Le rôle péjoratif de **la contraception orale oestroprogestative**, de même que le rôle protecteur de **l'allaitement** restent controversés et probablement de faible ampleur (RR = 1-1,5) [1, 3].

**Le traitement hormonal substitutif** de la ménopause a fait couler beaucoup d'encre ces dernières années. L'étude cas témoins E3N [4], en population française, retrouve un risque relatif de 1,3 en cas de prise d'oestrogènes seuls. Le sur-risque des traitements combinés dépend principalement du choix du type de progestatifs : absence de risque significatif pour la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, RR de 1,7 avec les autres progestatifs de synthèse. Le risque de cancer augmente avec la durée d'utilisation du traitement. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé publiées en 2004 restent toujours d'actualité : *le THS est un traitement médical devant être prescrit à bon escient (balance bénéfices/risques), sur une durée limitée (2-3 ans) et à dose minimale efficace* [5].

La découverte de **certaines lésions histologiques** sur biopsie chirurgicale place les femmes porteuses dans un groupe à risque de cancer du sein. Ces lésions sont un marqueur du tissu mammaire en général et pas seulement du tissu proche de la région biopsiée. On peut ainsi citer l'hyperplasie canalaire atypique et la néoplasie lobulaire in situ [3].

**La densité mammaire** augmente le risque de cancer du sein. Les femmes qui présentent une très forte densité mammaire ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer [6].

Le **mode de vie** influe sur le risque de cancer du sein. Ainsi, la quantité totale de calories consommées, **l'obésité** d'autant plus qu'elle est post-ménopausique et **la consommation d'alcool** sont des facteurs de risque établis (RR = 2-3). Le lien entre **tabagisme** et cancer du sein apparaît de plus en plus probable tout en restant relativement limité. Il augmente chez les femmes ayant commencé à fumer jeune [1, 3].

**L'irradiation du thorax**, particulièrement dans le cadre d'une maladie de Hodgkin, et la présence d'une **mastopathie bénigne proliférante** augmentent nettement les risques de cancer du sein (RR = 3-5) [1].

Les femmes avec une **histoire familiale** de cancer du sein (que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle) ont un risque accru d'être atteintes. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifié que dans la moitié de ces cas familiaux. Actuellement, deux gènes principaux ont été identifiés : les gènes BRCA1 (sur le bras long du chromosome 17) et BRCA2 (sur le bras long du chromosome 13) [1, 3].

**La consommation importante de fruits et de céréales** ainsi que la pratique régulière d'une **activité physique** semblent être protectrices (RR = 0,6) [1, 3].

## **2.2 Anatomopathologie**

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et le pronostic.

La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en 2002-2003 (annexe 1).

### **2.2.1 Quelques définitions**

Les carcinomes sont des proliférations malignes de nature épithéliale.

#### **2.2.1.1 Carcinome intraépithélial ou in situ**

Prolifération de cellules cancéreuses à l'intérieur et le long de l'arbre canalaire. La présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif environnant, d'où un risque métastatique nul.

#### **2.2.1.2 Carcinome micro-invasif**

Présence de rares zones carcinomateuses invasives dans un carcinome intracanalair. Le plus grand diamètre de ces zones invasives doit être inférieur à 1 mm, ou ne représenter que 5 à 10% de la surface tumorale totale. Cette catégorie, non individualisée par l'OMS, entre dans le groupe des carcinomes canalaire infiltrants avec composante intracanalair prédominante.

#### **2.2.1.3 Carcinome infiltrant avec composante intra-canalair prédominante**

Tumeur où la composante invasive représente entre 10 et 25% du volume tumoral total.

#### **2.2.1.4 Carcinome infiltrant**

Tumeur où la composante invasive est supérieure à 25% du volume tumoral total.

### **2.2.2 Tumeurs épithéliales non infiltrantes**

#### **2.2.2.1 Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Encore appelé carcinome intracanaire, ou carcinome intraductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des structures canalaire. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent.

Il s'agit d'un groupe de lésions hétérogènes de traductions clinique et radiologique très variées :

- Tumeur palpable ou visible radiologiquement sous la forme de micro calcifications : mode de révélation de plus en plus fréquent grâce au dépistage systématique
- Lésion cutanée du mamelon (maladie de Paget), écoulement mamelonnaire parfois

La classification des CCIS était anciennement basée sur l'architecture des lésions, sans valeur pronostique. Elle distinguait les formes massives, papillaires, cribriformes, micropapillaires et les comédocarcinomes. L'hétérogénéité architecturale de ces lésions intracanaire aboutit fréquemment à un type mixte associant différents types architecturaux dans la même lésion.

Actuellement il existe une évolution vers une classification plus pronostique basée sur l'évaluation du grade nucléaire (haut, bas ou intermédiaire) et la présence ou non de nécrose, l'architecture étant secondaire [7].

Les CCIS représentaient il y a une vingtaine d'années 1 à 3% des cancers du sein. Dans tous les pays occidentaux grâce au développement du dépistage mammographique, l'incidence a été multipliée par 3 ou 4. Les CCIS représentent désormais 15 à 20% de l'ensemble des

cancers du sein et environ 25 à 30% des cancers détectés par mammographie. Les facteurs de risque de développement des CCIS sont comparables à ceux des cancers infiltrants [1].

*Au début, il s'agit donc d'une maladie strictement intracanalair, théoriquement guérissable à 100%. Son risque évolutif est représenté par la progression vers un cancer invasif qui peut donner une atteinte ganglionnaire et des métastases.*

### **2.2.2.2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Lésion caractérisée par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de néoplasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités.

Il s'agit d'une lésion pré-ménopausique, de découverte histologique fortuite, sans traduction clinique ou radiologique, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatérale (30%).

*Cette lésion est considérée plus, comme un facteur de risque de cancer ultérieur, que comme une lésion cancéreuse authentique [7].*

### **2.2.3 Tumeurs épithéliales infiltrantes**

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein.

La classification de l'OMS 2002-2003 (annexe 1) définit de nombreuses entités, pour certaines classiques, pour d'autres très rares. **Seuls les 2 types de carcinomes les plus fréquents seront développés dans ce chapitre :**

- Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canalaire TNS ou SAI)
- Carcinome lobulaire infiltrant

### **2.2.3.1 Carcinome canalaire infiltrant (CCI)**

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes de « type non spécifique » (TNS) ou « sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables.

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, visualisée sous la forme d'une opacité stellaire en mammographie.

Macroscopiquement, on retrouve le plus souvent une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe.

Au microscope, les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma, conférant un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La présence d'une composante intracanaulaire parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur.

Le degré de différenciation, d'anisocaryose et le compte des mitoses interviennent dans l'établissement du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (**SBR I, II ou III**) (annexe 2). L'agressivité de la tumeur est proportionnelle au grade SBR. L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires infiltrants exceptés les carcinomes médullaires [7].

### **2.2.3.2 Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. L'âge moyen de survenue est légèrement supérieur à celui des carcinomes canauxiers infiltrants.

Cliniquement, il peut s'agir d'une masse palpable associée à une image mammographique ou d'une distorsion architecturale. Les formes bilatérales et multicentriques sont fréquentes.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles.

Au microscope, il est défini par l'aspect morphologique des cellules invasives comparables aux cellules du carcinome lobulaire in situ : cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu de mitoses, dispersées ou arrangées en file indienne au sein d'un stroma fibreux. On décrit plusieurs variantes : solide, alvéolaire, pléomorphe ou encore à cellules en « bagues à chaton » [7]. Ces cellules présentent une inactivation de l'E-Cadhérine. Dans 90% des cas de lobulaire infiltrant de type classique, il existe une composante de lobulaire in situ.

## **2.2.4 Autres tumeurs malignes du sein**

### **Les tumeurs phyllodes**

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibroépithéliales dont l'architecture ressemble à celle des fibroadénomes mais dont elles diffèrent par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récidives et une évolution parfois maligne. Il existe un grading de ces tumeurs allant de la tumeur bénigne jusqu'au sarcome phyllode. Leur incidence est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs primitives du sein [8].

### **Les sarcomes mammaires**

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent qu'1 % des tumeurs malignes. Plusieurs variétés histologiques peuvent être rencontrées, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytomes malins. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait comme pour les autres sarcomes préférentiellement par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique. La chirurgie demeure un traitement de choix de ces tumeurs, éventuellement complétée par une irradiation.

## **Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein**

Malgré leur rareté (0,12 à 1,1 % des tumeurs mammaires), les lymphomes malins primitifs du sein tiennent une place à part parmi les tumeurs primitives mammaires. Il convient d'en faire le diagnostic afin de ne pas être inutilement excessif au plan chirurgical. Les études cytologiques ont leur place en évoquant le diagnostic. Les biopsies permettent avec le concours d'une étude immunohistochimique de faire le diagnostic précis du type de lymphome. La chirurgie radicale peut ainsi être évitée. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques sont très différents des tumeurs épithéliales malignes, rejoignant ceux des lymphomes en général.

### **2.2.5 Évaluation des récepteurs hormonaux**

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

L'évaluation par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir de blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archive. L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, oestrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). Ce seuil est discuté par certains [9].

### **2.2.6 Évaluation du statut HER2**

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente.

L'évaluation du statut HER2 est effectuée sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur. Elle peut être réalisée a posteriori sur du matériel d'archive. Une fixation permettant la réalisation des techniques d'hybridation est indispensable (formol ou substitut).

**Trois méthodes sont disponibles**, recherchant :

La surexpression de la protéine HER2 par

- Immunohistochimie

L'amplification du gène par

- Hybridation in situ en fluorescence (FISH)
- Hybridation in situ par sonde chromogène (CISH) ou sonde marquée à l'argent (SISH)

**Critères de positivité en immunohistochimie :**

Réalisable en routine et de faible coût, la méthode immunohistochimique est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2.

**Critères de positivité en Hybridation HER2 :**

La technique FISH (et CISH ou SISH) détecte l'amplification du gène. Les acides nucléiques étant moins sensibles à la fixation que les épitopes antigéniques, ils permettent de contrôler les cas 2+ ou d'interprétation difficile en immunohistochimie.

Score	Marquage	Indication théorique anti HER2
<b>0</b>	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% des cellules invasives	Non
<b>1+</b>	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	Non
<b>2+</b>	Marquage membranaire faible à modéré et complet de $\geq$ 10% des cellules invasives	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
<b>3+</b>	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	Oui

**Au total, seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ et FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour le traitement par thérapie ciblée anti-HER2 [9].**

## 2.3 Histoire naturelle

Les carcinomes infiltrants peuvent se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps.

### 2.3.1 Évolution ganglionnaire

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires. La diffusion ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche à partir des ganglions les plus proches de la tumeur pour ensuite atteindre les ganglions situés sous la veine axillaire et gagner les ganglions sous-claviculaires. Cette progression de proche en proche a été illustrée par les travaux de Berg en 1955 [10].

#### Classification anatomo-chirurgicale de Berg

Les étages de Berg définissent les différents lymphocentres constitués par les lymphatiques axillaires.

- L'étage I de Berg comporte les ganglions situés en dehors du bord du muscle petit pectoral
- L'étage II de Berg est formé des ganglions situés en arrière du muscle petit pectoral
- L'étage III de Berg est représenté par les ganglions situés en dedans du bord interne du muscle petit pectoral

En théorie, la diffusion des métastases se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter de relais comme le montre l'étude de Kapteijn et al en 1998 [11].

Dans moins de 4% des cas, on peut avoir des « skip » métastases, le drainage se faisant directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I. Le drainage lymphatique direct exclusif vers la chaîne mammaire interne est rare et son exploitation en termes d'information pronostique est controversée.

Plus la tumeur augmente de taille et plus le risque d'envahissement axillaire augmente [10].

### **2.3.2 Évolution métastatique**

Les métastases des cancers du sein intéressent essentiellement le squelette, les poumons, la plèvre et le foie. Au total, 8 à 12 % des cancers du sein traités en France actuellement sont déjà métastatiques au moment du diagnostic [1].

## **2.4 Diagnostic**

### **2.4.1 Diagnostic clinique**

L'examen clinique des seins doit être aussi systématique et stéréotypé que possible afin de ne pas oublier d'éléments pertinents. L'interrogatoire reste un temps très important, permettant de recueillir les antécédents personnels et familiaux, la présence, l'ancienneté et l'évolutivité d'un cancer (classification PEV) (annexe 3) ou d'une symptomatologie décrite par la patiente.

L'examen clinique s'effectue dans plusieurs positions (patiente debout ou assise puis en position couchée), de manière bilatérale, symétrique et comparative, les doigts bien à plat.

À l'inspection, on recherche les signes cliniques évocateurs de cancers que sont l'asymétrie récente, les anomalies de la plaque aréolo-mamelonnaire (épaississement, aspect eczématiforme, rétraction, écoulement sanglant spontané) ou du plan cutané (méplat, bombement, rétraction, aspect peau d'orange, inflammation localisée ou diffuse), la présence de nodules enchâssés dans le derme.

À la palpation, un nodule mal limité, irrégulier, de consistance ferme ou dure, peu ou non mobile par rapport au plan cutané ou profond évoque la malignité. Les aires ganglionnaires de drainage sont systématiquement examinées : creux axillaires, sous et sus-claviculaires.

*La synthèse de ces données cliniques est résumée à l'aide d'un schéma daté détaillant la localisation de la (des) lésion (s) (rayon horaire, distance/mamelon), sa taille, la présence de ganglions palpables et les signes cliniques associés. Le compte-rendu de consultation classe la lésion selon la classification TNM (annexe 4) [3].*

## **2.4.2 Diagnostic radiologique**

### **2.4.2.1 La mammographie**

La mammographie est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement. L'analyse doit toujours débiter par la validation des critères de qualité des clichés. La recherche d'anomalies est facilitée par la lecture en miroir et la comparaison avec les clichés antérieurs. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture [3].

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology). Elle décrit 5 niveaux de risque :

ACR 0 → nécessite une évaluation additionnelle, classification d'attente

ACR 1 → normal, aucun commentaire

ACR 2 → évaluation normale avec particularité bénigne

ACR 3 → bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois)

ACR 4 → anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée

ACR 5 → haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

### **2.4.2.2 L'échographie**

L'échographie mammaire nécessite des sondes de haute fréquence (minimum 7,5 MHz) avec un réglage optimal du gain et de la focalisation des ultrasons. Elle est tout particulièrement indiquée pour la caractérisation des masses détectées en mammographie (différentiation solide-liquide) et dans le bilan de lésions palpables quel que soit le résultat de la mammographie. Dans certains contextes cliniques particuliers, c'est le premier examen d'imagerie à être réalisé : femmes jeunes (moins de 30 ans), femmes enceintes, période post-opératoire immédiate. Dans le cas de seins denses, elle complète le bilan du fait de la perte de sensibilité de la mammographie [3].

### **2.4.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM mammaire doit être bilatérale avec utilisation d'antennes dédiées au sein. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. Les néovaisseaux étant anormalement nombreux, l'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur. Aux temps plus tardifs après injection, l'intensité du signal de la lésion peut décroître du fait de l'existence anormale de shunts artério-veineux (phénomène de lavage ou « washout ») [3].

Le moment de l'examen est important. Il s'agira d'éviter la période du cycle menstruel où la congestion mammaire est la plus marquée. Idéalement, c'est en 2<sup>ème</sup> semaine du cycle qu'il faudrait réaliser l'IRM. En dehors de cette période, on peut trouver une prise de contraste diffuse non spécifique, mais également focale qui peut conduire à des erreurs d'interprétation.

La place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein a été évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2010 et doit être réservé aux situations suivantes [6] :

**Sur le sein homolatéral :**

- Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
- Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant, risque de multifocalité)
- Femmes de moins de 40 ans
- Femmes à haut risque familial de cancer du sein

**Sur le sein controlatéral**, aucune donnée ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.

#### **2.4.2.4 Dépistage organisé du cancer du sein**

Le dépistage du cancer du sein en France s'adresse aux femmes de 50 à 74 ans et s'est généralisé en 2004. Les femmes sont invitées par courrier à bénéficier d'un test tous les 2 ans. Ce test comprend 2 incidences face et oblique externe avec examen clinique par le radiologue premier lecteur qui reçoit la femme. Les clichés classés négatifs à la première lecture sont relus en deuxième lecture centralisée. En cas de mammographie ou d'examen clinique anormal, un examen diagnostique immédiat peut être pratiqué. Un examen diagnostique différé est pratiqué dans les cas positifs par le deuxième lecteur [1].

En **2009**, près de **2 344 000 femmes ont participé au dépistage** dans le cadre du programme, soit 53% de la population cible des femmes de 50 à 74 ans. Ce pourcentage conforte l'augmentation de la participation observée depuis la généralisation du dépistage : 40 % en 2004, 45 % en 2005, 49 % en 2006 et 50,7% en 2007 [12].

La participation au dépistage organisé varie selon l'âge des femmes avec, notamment, une diminution régulière après 65 ans alors que l'incidence de ce cancer reste très élevée entre 65 et 74 ans. Elle est inégale selon les régions : certaines régions présentent, pour les années 2008 et 2009, des taux de participation supérieurs à 60 % (Aquitaine, Bretagne, Centre, Champagne-Ardenne, Limousin et Pays de la Loire) tandis que d'autres ont des taux inférieurs à 45 % (Ile-de-France, Corse). La Haute-Vienne est le seul département français qui atteint, pour les années 2008 et 2009, le seuil de référence de 70 % préconisé au niveau européen pour pouvoir réduire, par une prise en charge précoce, la mortalité par cancer du sein [12].

Les cancers dépistés par le programme représentent 42 % des nouveaux cas de cancers chez les femmes françaises de 50 à 74 ans, estimés par le réseau FRANCIM (FRANce Cancer Incidence et Mortalité) [12].

*Le dépistage des cancers à un stade précoce, associé au développement des traitements adjuvants, a permis l'extension des indications du traitement conservateur du cancer du sein.*

#### **2.4.2.5 Bilan d'extension métastatique**

Il n'existe pas de consensus quant aux examens à pratiquer (radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse, scanner thoraco-abdominal). Ils sont donc prescrits en fonction de l'âge de la patiente, de son état général, du stade clinique de la maladie et en fonction des habitudes des équipes prenant en charge la patiente [6].

La 18F-FDG TEP-TDM n'est pas recommandée en routine lors du diagnostic initial de cancer du sein. Toutefois, conformément aux recommandations des SOR (programme Standards, Options et Recommendations) de 2005, elle peut être proposée pour le bilan d'invasion locorégionale et métastatique des tumeurs du sein localement avancées à haut risque métastatique (**Option**, niveau de preuve B2) [13]. À l'avenir, d'autres radiopharmaceutiques que le 18F-FDG présenteront probablement un intérêt en sénologie [14].

### **2.4.3 Diagnostic histologique**

Le bilan pré-thérapeutique histologique par prélèvements transcutanés concerne toute image suspecte classée ACR 3 chez une patiente à risque (antécédents familiaux, surveillance difficile, avant mise en route d'un traitement hormonal substitutif), ACR 4 ou ACR 5 surtout si cela modifie la prise en charge thérapeutique [6]. Trois techniques de prélèvements peuvent être utilisées : la cytoponction à l'aiguille fine, la microbiopsie transcutanée et la macrobiopsie transcutanée.

#### **2.4.3.1 Cytoponction à l'aiguille fine**

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable. Très opérateur et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) [6]. Elle n'a de valeur que positive.

#### **2.4.3.2 Microbiopsie**

La microbiopsie transcutanée est une technique de prélèvement plus lourde que la cytoponction, car elle nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué : une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [6].

#### **2.4.3.3 Macrobiopsie assistée par le vide**

La macrobiopsie percutanée est réalisée avec une aiguille plus grosse (8 à 11 Gauge). Un système d'aspiration permet d'améliorer la quantité de tissu prélevée. Elle est indiquée pour le prélèvement sous guidage stéréotaxique de microcalcifications isolées et dans le cas de nodules tissulaires sous échographie que l'on souhaite échantillonner de manière exhaustive ou prélever en totalité [6, 15].

*Ce n'est qu'à l'issue d'un prélèvement biopsique qu'un diagnostic histologique de cancer peut être affirmé.*

## **2.5 Modalités thérapeutiques**

### **2.5.1 Traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical du cancer du sein assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire de la maladie. Il répond à plusieurs objectifs [1] :

- Le premier est d'ordre **cancérologique** : réaliser l'exérèse macroscopique et microscopique de la tumeur, cet objectif définissant l'étendue du geste chirurgical
- Le deuxième est d'ordre **esthétique et fonctionnel** : préserver dans la mesure du possible l'esthétique du sein ou de la paroi thoracique
- *L'objectif esthétique ne doit jamais être obtenu au détriment de l'objectif cancérologique*

La patiente est installée en décubitus dorsal, à proximité du bord latéral de la table. Le bras homolatéral repose à angle droit sur un appui-bras, avec un léger roulis vers le côté opposé.

#### **2.5.1.1 Mastectomie totale**

Les mastectomies totales s'opposent aux traitements conservateurs par le caractère quasi complet et radical de l'exérèse glandulaire. Les principales indications de réalisation d'une mastectomie sont la taille de la tumeur par rapport au volume mammaire et la plurifocalité des lésions.

L'intervention de Halsted décrite en 1907 (mastectomie radicale élargie) réalisait une ablation des deux muscles pectoraux et un large évidement axillaire [16]. Elle est actuellement abandonnée en routine. Patey décrivit en 1948 la mastectomie conservant le grand pectoral, mais réséquant le petit pectoral et réalisant un curage des trois étages de Berg [17]. C'est Madden en 1972 qui proposa la mastectomie radicale modifiée telle qu'elle est pratiquée

actuellement, c'est-à-dire conservant les deux pectoraux et réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg [18, 19].

Malgré le caractère mutilant d'une mastectomie, les objectifs cosmétiques et fonctionnels sont importants. L'axe de la voie d'abord est horizontal ou oblique de dehors en dedans et de haut en bas, elle doit être suffisamment large pour permettre une exérèse glandulaire complète. Les cicatrices antérieures, en particulier celles d'un traitement conservateur initial, doivent être prises dans l'aire de mastectomie. La peau à proximité de la tumeur doit être enlevée ainsi que la plaque aréolo-mamelonnaire.

Le décollement cutanéoglandulaire est mené en haut jusqu'au sillon sus-mammaire, non loin de la clavicule ; en bas, jusqu'au sillon sous-mammaire ; en dedans jusqu'à l'aplomb du bord du sternum ; en dehors, jusqu'à l'extrémité de la glande sur la ligne axillaire antérieure.

L'aponévrose recouvrant le muscle pectoral doit être enlevée avec la glande. Une atteinte musculaire justifie l'exérèse complémentaire des fibres en regard de la tumeur.

La pièce de mastectomie doit être orientée pour l'examen anatomopathologique.

La section de multiples voies lymphatiques justifie un drainage aspiratif.

### **2.5.1.2 Tumorectomie ou mastectomie partielle**

Elle réalise l'exérèse au large de la tumeur (1 à 2 cm de marges latérales macroscopiquement saines) en conservant le reste du parenchyme mammaire. Le choix de l'incision doit se faire en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. L'exérèse en bloc s'étend depuis la peau jusqu'au fascia pré-pectoral. Au CAV, la résection en pleine épaisseur emportant la peau en regard est le plus souvent privilégiée, pour d'autres équipes, les résections cutanées sont rarement nécessaires sauf en cas de doute sur une atteinte de la peau. Le site opératoire doit être systématiquement remodelé pour limiter le risque de séquelles esthétiques.

La mise en place de clips non résorbables dans la zone d'exérèse est un artifice encouragé par les radiothérapeutes, permettant d'aider le centrage pour complément de dose [20].

La pièce opératoire est systématiquement orientée selon une technique validée au préalable avec les médecins radiologues et anatomopathologistes. En cas de lésion non palpable, repérée au préalable par les radiologues, une radiographie de la pièce opératoire orientée sera systématiquement réalisée, permettant de confirmer la présence de la lésion et de donner une première idée des marges d'exérèse.

### **2.5.1.3 Le curage axillaire**

Le curage axillaire fonctionnel est une intervention chirurgicale qui consiste à prélever les ganglions de la chaîne ganglionnaire axillaire situés au niveau des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> étages de Berg, c'est à dire en dessous du muscle petit pectoral, en respectant le nerf du grand dentelé, le nerf du grand dorsal avec le pédicule vasculaire qui l'accompagne, et si possible les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> nerfs perforants intercostaux. En cas de traitement conservateur, l'artère et la veine mammaires externes peuvent également être disséquées et respectées [21]. Le curage se termine par la recherche de ganglions suspects résiduels, en particulier au niveau du 3<sup>e</sup> étage de Berg et de la loge interpectorale de Rotter. Tout ganglion suspect doit être prélevé. Si les deux premiers étages sont manifestement envahis, il convient d'enlever les ganglions du 3<sup>e</sup> étage de Berg.

Le nombre optimal de ganglions à retirer reste controversé. Plus le nombre est élevé et plus la morbidité et notamment le risque de lymphocèle augmente [22]. Au-delà de 10 ganglions, les ganglions supplémentaires apportent peu d'informations [23]. Pour Kuehn et al, le nombre de 10 ganglions à prélever est un compromis entre le risque de morbidité et la qualité d'information de la stadification [24].

Le drainage aspiratif, quasi systématique, sera extériorisé par le bas de l'aisselle.

### **2.5.1.4 Le ganglion sentinelle axillaire (GS)**

La recherche du ganglion sentinelle a été développée pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire.

Initialement décrit en 1977 par Cabanas pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge [25], ce concept a ensuite été appliqué en 1992 par Morton et al au mélanome malin [26]. En 1994, Giuliano et al l'ont appliqué à la prise en charge du cancer du sein [27]. La première publication française date de 1998, Rodier et al y décrivait l'expérience des Centres de lutte contre le cancer de Lyon et Strasbourg [28].

D'un point de vue physiologique, les ganglions sentinelles sont les ganglions drainant directement la tumeur, ils sont donc susceptibles d'être atteints les premiers par une diffusion métastatique. Le concept est basé sur l'hypothèse d'un GS informatif du statut des autres ganglions de l'aisselle : si le GS est indemne alors les ganglions non-sentinelles, situés en aval, le sont aussi.

La mise en évidence du GS fait appel à l'injection péri-tumorale ou péri-aréolaire d'un produit lymphotrope, colorant (bleu patenté®) et/ou radiocolloïde marqué au technétium 99 métastable, qui va migrer des lymphatiques du sein vers le GS. Trois méthodes de détection sont donc disponibles : colorimétrique, isotopique ou combinée. Par définition, les ganglions sont sentinelles s'ils sont bleus et/ou radio détectés. La méthode colorimétrique doit être évitée en cas de terrain allergique.

Les recommandations françaises - Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de Saint Paul de Vence 2005 - précisent les indications et les conditions de réalisation de la procédure sentinelle : elle est réalisée chez des patientes informées et consentantes, présentant un carcinome infiltrant unifocal de moins de 2cm, sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique, sans traitement néoadjuvant et n'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein. Le nombre optimal de ganglions prélevés est compris entre 2 et 4. Un curage axillaire complémentaire devra être réalisé en cas d'échec de détection du GS et de la mise en évidence du caractère métastatique de celui-ci, il devra être discuté en cas de taille histologique supérieure à 20mm et de découverte d'une tumeur multifocale sur la pièce opératoire [29].

La taille tumorale > 2cm, la prescription d'un traitement néoadjuvant ou l'existence d'un sein cicatriciel ne contre-indiquent pas formellement la procédure sentinelle cependant, elles augmentent le risque d'échec, de faux négatif ou de positivité du GS.

La place de l'examen extemporané des ganglions sentinelles reste controversée. Au Centre Alexis Vautrin, l'analyse extemporanée des ganglions sentinelles n'a pas été retenue en pratique standard : sa sensibilité est faible, l'examen dépend de la taille des métastases et il est de réalisation difficile pour les petits ganglions. De plus, il existe un risque d'altération du matériel tissulaire préalablement à l'analyse définitive. Par ailleurs, la technique est coûteuse et chronophage. Il existe également un risque de faux négatifs entre deux niveaux de coupes. En pratique, l'analyse extemporanée est généralement pratiquée pour les ganglions indurés ou suspect en per-opératoire [30]. La technique par RT-PCR, OSNA (One-step Nucleic Acid Amplification), qui se met actuellement en place permettra de résoudre ce problème [30, 31].

## **2.5.2 Traitements adjuvants**

### **2.5.2.1 La radiothérapie**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement des cancers du sein, quel que soit le stade d'évolution de la tumeur et quel que soit le protocole thérapeutique, car elle limite le risque de récurrence locale et réduit la mortalité à long terme [32].

Quelle que soit l'indication de la radiothérapie, la technique d'irradiation est la même, seuls varient les volumes cible traités ainsi que les doses délivrées [33].

#### ***2.5.2.1.1 Volumes cible et organes critiques***

*La glande mammaire in toto* représente le volume cible principal après chirurgie conservatrice. Il inclut également la peau et l'aponévrose du muscle grand pectoral.

*Le lit tumoral* constitue, dans certaines indications, un deuxième volume cible mammaire. Il reçoit alors un complément d'irradiation ou « boost ». Il englobe la cavité de tumorectomie avec une marge de sécurité d'au moins 2cm. Son repérage est facilité par la mise en place de clips non résorbables au cours du geste chirurgical, clips dont le positionnement devra être précisé dans le compte rendu opératoire.

*La paroi thoracique*, incluant la peau, les muscles pectoraux et surtout la cicatrice, constitue le volume cible mammaire après mastectomie totale.

*Les aires axillaires, sus claviculaires et mammaires internes* représentent les volumes cible ganglionnaires.

Les principaux organes critiques sont les poumons, le larynx et le cœur en particulier pour les localisations gauches.

#### ***2.5.2.1.2 Technique d'irradiation et dosimétrie***

La technique la plus utilisée est une irradiation en décubitus dorsal, bras en abduction à 90°. La patiente est allongée sur un plan incliné permettant l'horizontalité du thorax. La position est maintenue par un appui-bras.

Le choix des volumes cible dépend

- Du type de chirurgie (radicale ou conservatrice)
- De la localisation de la tumeur (quadrant mammaire)
- Des données anatomopathologiques (taille, grade SBR, emboles, marges d'exérèse)
- De l'envahissement ganglionnaire
- De l'âge de la patiente.

La dose totale délivrée est de 45 à 50 Gy dans tous les volumes cible, en fractionnement et étalement classique de 5 séances de 2 Gy par semaine. Dans le volume du « boost », la dose supplémentaire délivrée est de 10 à 16 Gy quand la glande mammaire a reçu 50 Gy.

Les analyses rétrospectives du risque de récurrence locale en fonction du délai post-chirurgie sont contradictoires. Une majorité d'auteurs s'accordent à penser qu'elle doit intervenir dès que possible, dans un délai de 4 à 8 semaines, après la chirurgie ou dans un schéma séquentiel après une éventuelle chimiothérapie adjuvante [1, 33, 34].

### **2.5.2.2 Le traitement médical adjuvant**

Le traitement médical adjuvant comporte trois modalités possibles : la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux et l'hormonothérapie.

La prescription d'un traitement médical adjuvant dépend actuellement de la surexpression ou non de HER2 et de la présence des récepteurs hormonaux. Il doit être discuté en fonction des bénéfices et des risques.

#### ***2.5.2.2.1 La chimiothérapie adjuvante***

Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants : une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire, une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm, un grade histologique élevé (SBR II ou III), l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, un âge au diagnostic de moins de 35 ans.

Grâce à ces facteurs pronostiques simples, il est possible de calculer le risque de décès à 10 ans, en rapport avec l'évolution du cancer, au moyen du programme ADJUVANT ONLINE disponible sur Internet ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)). Les RPC de Saint-Paul-de-Vence en 2005 ont retenu l'indication d'une chimiothérapie adjuvante quand ce risque calculé de décès était supérieur à 10% à 10 ans [29].

La méta-analyse d'Oxford de 2005, portant sur le suivi à 15 ans de plus de 35 000 patientes ayant bénéficié d'un traitement médical adjuvant, conclue à la réduction du risque annuel de décès de 38% pour une patiente de moins de 50 ans et de 20% pour une patiente âgée de 50 à 69 ans grâce à une chimiothérapie adjuvante. Les données sont insuffisantes pour conclure en ce qui concerne les patientes âgées de plus de 70 ans qui sont trop peu nombreuses dans ces études [35].

Il s'agit actuellement d'une polychimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une **anthracycline** (adriamycine, épirubicine) et/ou un **taxane** (docetaxel, paclitaxel) selon un schéma séquentiel ou concomitant. Un **taxane** est à privilégier en cas de triple négatif (RE-, RP-, cerb2-) quel que soit le statut ganglionnaire. Lorsqu'un schéma associant **anthracycline et taxane** est choisi, l'utilisation séquentielle des taxanes est mieux supportée. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente [9].

#### ***2.5.2.2 Les anticorps monoclonaux***

Le TRASTUZUMAB ou HERCEPTIN® est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER2. La recherche de la surexpression d'HER2 par la tumeur est systématiquement pratiquée sur l'examen anatomopathologique dès le diagnostic (biopsie préopératoire) et **seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ et FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour le traitement par thérapie ciblée anti-HER2.**

Il n'y a pas d'indication à un traitement par TRASTUZUMAB sans chimiothérapie associée. La durée du traitement est de 52 semaines au total, à raison d'une perfusion toutes les 3 semaines.

Le TRASTUZUMAB adjuvant diminue le risque de rechute dans une proportion de 40 à 58%, et le risque de décès de 30 à 59% à 2 ou 4 ans de recul selon les essais [36-40]. Il améliore également le devenir des cancer du sein HER2+ en situation métastatique et en néoadjuvant.

Ce traitement cardio-toxique nécessite le contrôle de la fonction ventriculaire gauche tous les trois mois pendant le traitement, surveillance qui doit se poursuivre pendant 4 ans [41]. Pour cette même raison, l'association avec une anthracycline ne peut être que séquentielle.

### **2.5.2.2.3 L'hormonothérapie**

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles [29]. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les oestrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.

#### **2.5.2.2.3.1 Le TAMOXIFÈNE**

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAMOXIFÈNE (TAM) aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un antioestrogène prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans par les méta-analyses d'Oxford portant sur plusieurs dizaines de milliers de patientes [35]. Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral.

Le risque de cancer de l'endomètre et le risque thrombo-embolique ont été les principaux effets secondaires observés. Il est protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose.

Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase.

#### **2.5.2.2.3.2 Les inhibiteurs de l'aromatase**

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des précurseurs stéroïdiens sexuels en oestrogènes. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) inhibent puissamment la conversion des précurseurs surrénaliens en oestrogènes au niveau des tissus périphériques. Les molécules commercialisées sont les suivantes :

- ANASTROZOLE (ANA) 1mg/J
- LETROZOLE (LET) 2,5mg/j
- EXEMESTANE (EXE) 25mg/j

L'ensemble des études publiées à ce jour [42-48] montre que les IA sont supérieurs au TAM en terme de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM.

Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés [49].

#### **2.5.2.2.3.3 Principes de prescription**

Le TAM est utilisé chez les patientes non ménopausées au moment du diagnostic, même en cas d'aménorrhée chimio-induite. Le traitement standard est de 5 ans. La suppression ovarienne par analogues de la LH-RH peut y être associée chez les patientes de moins de 40 ans pour une durée de 2 à 3 ans. Le relais par un IA au bout de 5 ans de traitement est recommandé chez les patientes à mauvais pronostic [29].

Les IA constituent le traitement de référence chez les femmes ménopausées. Le traitement est prescrit pour au moins 5 ans. En cas de mauvaise tolérance du traitement, un « switch » vers le TAM reste une option [29].

### **2.5.2.3 Séquence des traitements adjuvants**

Le traitement adjuvant associe souvent chimiothérapie, hormonothérapie et radiothérapie. Pour optimiser ces traitements, le délai d'introduction de ces différentes modalités thérapeutiques après la chirurgie et leur séquence ont fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et prospectives [1].

Il paraît raisonnable d'organiser le traitement adjuvant de manière séquentielle avec successivement la chimiothérapie, puis l'irradiation, et enfin l'hormonothérapie si elle est indiquée [1].

## 3 Traitement conservateur du cancer du sein

**Le traitement conservateur du cancer du sein associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé.**

Il doit répondre à trois conditions :

- Une survie identique à celle obtenue par mastectomie totale
- Un risque de récurrence locale faible
- Un résultat esthétique satisfaisant

### 3.1 Historique

Le traitement du cancer du sein a beaucoup évolué durant les quarante dernières années. Ces changements sont dus aux progrès des thérapeutiques médicales, aux résultats du dépistage, mais aussi à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle du cancer du sein.

Le concept de Halsted, qui considérait le cancer du sein d'abord comme une maladie locorégionale nécessitant une chirurgie d'exérèse large, a longtemps prévalu. La mastectomie totale a donc été pendant plus de 100 ans le seul traitement du cancer du sein, elle était efficace et a sauvé de nombreuses vies.

C'est en 1894 qu'Halsted a rapporté les résultats des 50 premières patientes traitées par mastectomie radicale au Johns Hopkins hospital de Baltimore : le taux de récurrence locale ne dépassait pas 6% à 3 ans [50]. Cependant, une étude ultérieure reprenant cette série originelle et tenant compte du suivi additionnel, a rapporté un taux de récurrence locale se situant plutôt aux alentours de 32% [51]. La mastectomie radicale comme traitement de référence du cancer du sein n'avait donc pas résolu le problème de la récurrence locale surtout lorsqu'il s'agissait de tumeurs évoluées et étendues.

Fisher, en 1966, montra que les lymphatiques régionaux n'étaient pas des barrières contre la progression tumorale, et qu'il fallait considérer le cancer du sein comme une maladie générale à expression locale [52]. Sur un plan chirurgical, cette théorie trouva sa confirmation dans les résultats de l'étude randomisée du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) conduite entre 1971 et 1974 sur 1765 patientes : il n'y avait aucune différence de survie globale ou sans événement entre les deux groupes de femmes présentant des cancers de stades I et II traitées soit par mastectomie radicale, soit par mastectomie simple [53, 54].

Parallèlement et s'appuyant sur les données préliminaires de Baclesse [55] concernant la radiosensibilité des cancers du sein, une série d'essais randomisés a évalué le rôle de la radiothérapie adjuvante après mastectomie totale. Ces études ont montré une diminution du taux de récurrence locale de 35 à 80% [56, 57].

Il n'y avait qu'un pas vers le traitement conservateur radio-chirurgical.

Le problème majeur restait celui de la maladie métastatique qu'on ne savait pas gérer, faute de moyens.

## 3.2 Validation du traitement conservateur

De nombreux essais ont été menés avec pour objectif de comparer le traitement conservateur à la mastectomie en termes de récurrence locale et de survie.

Sept études randomisées comparant mastectomie totale et mastectomie partielle avec radiothérapie ont été publiées sur les trente dernières années [53, 58-63]. Elles retrouvent des survies globales équivalentes pour les deux traitements avec des tumeurs allant jusqu'à 5cm.

Deux de ces séries ont été publiées avec un recul de vingt ans et ont confirmé ces résultats sur le long terme :

Veronesi a inclus de 1973 à 1980, dans l'essai Milan II, 701 patientes présentant des tumeurs mammaires de moins de 2cm. Elles étaient randomisées entre mastectomie (349) et traitement conservateur (352 « quadrantectomies », selon la définition de l'Institut du cancer de Milan : marge saine  $\geq$  2cm). La radiothérapie comportait 50Gy à l'ensemble du sein suivie d'un boost de 10Gy dans le lit opératoire. Le taux de rechute locale à 20 ans était significativement plus important dans le groupe traitement conservateur avec 8,8% contre 2,3% pour la mastectomie ( $p < 0,001$ ). La mortalité spécifique par cancer à 20 ans n'était pas différente dans les deux groupes avec respectivement 26,1% et 24,3% ( $p = 0,8$ ). Il n'était pas noté non plus de différence significative en termes de survie globale, de métastases, de second cancer ou de cancer controlatéral [63].

Fisher a publié en 2002 les résultats à 20 ans de l'essai NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Cancer) conduit de 1976 à 1984. Il a inclus 1851 femmes avec des tumeurs de 4cm ou moins, qui ont été randomisées entre mastectomie totale (589), tumorectomie seule (634) et tumorectomie suivie d'une irradiation (628). Aucune différence n'a été notée entre les trois groupes en termes de survie sans métastase à distance et de survie globale. Les taux cumulés de récurrence locale à 20 ans étaient de 39,2% dans le groupe tumorectomie seule et de 14,3% dans le groupe tumorectomie suivie d'irradiation. Un taux de 14,8% de récurrences locales ou régionales est rapporté dans le groupe mastectomie [64].

La méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group d'Oxford) parue en 1995 a montré, sur une population de 28 405 femmes, une équivalence de la survie globale à 10 ans entre les deux traitements [65].

Une méta-analyse des 6 principaux essais thérapeutiques randomisant une association radio-chirurgicale conservatrice contre une mastectomie a été publiée en 2005 par Jatoi. Plus de 4000 patientes ont été incluses avec un recul moyen de 14,7 ans. Elle a confirmé l'absence de différence significative sur la survie globale (OR : 1,07 IC=0,93-1,22) mais une différence significative sur le risque de récurrence locale en faveur de la mastectomie (OR : 1,56 IC=1,28-1,89) [66].

La méta-analyse de Yang parue en 2008 et portant sur 9 388 patientes retrouvait une survie globale identique à 3,5, 10, 15 et 20 ans de recul. Le taux de récurrence locale était augmenté dans le groupe traitement conservateur à 10 ans, cette différence n'était pas significative à 3,5, 15 et 20 ans de recul [67].

L'équivalence, en termes de survie, entre le traitement conservateur et la mastectomie est donc bien documentée. Néanmoins, les taux de rechute locale sont plus importants après traitement conservateur.

### **3.3 L'apport de la radiothérapie**

Tout traitement conservateur associe actuellement chirurgie d'exérèse et radiothérapie postopératoire du sein dans sa totalité, avec un éventuel complément de dose sur le lit tumoral.

#### **3.3.1 Rôle de la radiothérapie dans le traitement conservateur**

Plusieurs essais randomisés ont démontré que la radiothérapie adjuvante réduisait le risque de récurrence locale après chirurgie conservatrice sans pour autant modifier la survie globale [68, 69]. Pour Veronesi, en 2001, la diminution du taux de récurrence mammaire est importante avant 45 ans et tend à diminuer avec l'âge pour devenir nulle chez les patientes de plus de 65 ans [70]. La diminution des récurrences locales est aussi confirmée pour les tumeurs de bon pronostic (tumeurs < 2cm, SBR 1 ou II, RH+, N-) par l'essai de Holli en 2008 [71].

La méta-analyse de Vinh-Hung, parue en 2004, a revu les résultats de la radiothérapie sur le risque de récurrence et la mortalité à partir de 15 essais thérapeutiques (9422 patientes). Cette étude fait état d'une augmentation de la mortalité par cancer du sein de 8,6% (RR :1,086; IC 95% : 1,003-1,175) et d'une augmentation du risque relatif de récurrence locorégionale de 300% (RR : 3, IC 95% : 2,65-3,40) en l'absence de radiothérapie [72].

La méta-analyse de Clarke, publiée en 2005, incluait 25000 patientes dont 7300 traitements conservateurs. Elle a montré que les trois quarts des rechutes locales apparaissaient durant les 5 premières années. Le taux de rechute locale à 5 ans était de 7% dans le groupe radiothérapie contre 26% dans les groupes contrôles. La mortalité par cancer du sein était réduite de 5,4% (2p=0,0002) et la mortalité globale de 5,3% (2p=0,005). Ces résultats suggéraient donc qu'un décès était évité pour quatre rechutes locales évitées [73].

Les méta-analyses de l'EBCTCG d'Oxford restent là encore des références en matière de méthodologie car elles recueillent les données individuelles de chaque patiente incluse dans chaque étude [32]. Elles ont conclu à la réduction significative du risque de récurrence locorégionale et de la mortalité à long terme. Le bénéfice absolu de la radiothérapie en termes de récurrence et de mortalité est d'autant plus important que le risque de base est élevé. Elles ont aussi montré que l'effet de la radiothérapie était indépendant de l'âge et des autres facteurs de risque, ainsi que de l'administration ou non de traitements médicaux adjuvants [65, 74].

L'irradiation du sein est recommandée après toute chirurgie conservatrice. Elle peut se discuter en RCP pour les patientes âgées présentant des tumeurs de bon pronostic, dont l'exérèse a été faite avec une large marge et lorsque l'irradiation peut perturber la qualité de vie ou avoir un risque de morbidité (niveau 1, grade A) [75].

### **3.3.2 Le complément de dose au lit opératoire ou « boost »**

Le « boost » consiste à délivrer un complément de dose dans le lit opératoire en plus de l'irradiation de la glande mammaire dans sa totalité. Ce complément de dose, de 10 à 16Gy, est le plus souvent réalisé par deux faisceaux tangentiels de photons ou d'électrons.

Un des premiers essais a été mené à Lyon par la Société Française de Radiothérapie Oncologique. 1024 patientes dont les tumeurs initiales mesuraient moins de 3cm ont été incluses. Elles recevaient toutes une irradiation de 50Gy à l'ensemble du sein, suivie ou non d'un « boost » de 10Gy dans le lit tumoral par une technique comportant des électrons. À 5 ans, 3,6% des patientes recevant le « boost » et 4,5% des patientes ne le recevant pas ont présenté une rechute locale ( $p=0,044$ ). La survie sans récurrence était respectivement de 86% et 82,2% ( $p=0,011$ ). Après l'ajustement aux facteurs pronostiques, le risque relatif de rechute locale était de 0,3 dans le bras « boost » (IC 95% : 0,12-0,95). Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie globale entre les deux groupes. Les télangectasies étaient plus marquées dans le groupe « boost » avec 12,4% contre 5,9% ( $p=0,003$ ) [76].

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of cancer) a mené un essai du même type incluant un plus grand nombre de patientes. Cette étude a inclus 5318 patientes avec des tumeurs de stade I ou II ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Elles recevaient une irradiation de 50Gy sur l'ensemble de la glande suivie ou non d'un « boost » de 16Gy. À cinq ans, les taux de rechute locale étaient de 7,3% sans le « boost » et de 4,3% avec le « boost » ( $p=0,001$ ). Le bénéfice le plus important concernait les femmes de moins de 40 ans et s'annulait après 60 ans. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale et sans métastase [77]. Une actualisation à 10 ans a été publiée en 2007. Elle a montré un taux de rechute locale de 10,2% dans le groupe ne recevant pas le « boost » versus 6,2% ( $p<0,0001$ ). Le bénéfice le plus important était toujours retrouvé chez les femmes de moins de 40 ans avec une diminution absolue du taux de rechute locale de 23,9% à 13,5%. Contrairement aux résultats à 5 ans, le bénéfice a été prouvé pour toutes les catégories d'âge. Le nombre de mastectomies de rattrapage a été ainsi diminué de 41%. Le taux de fibrose sévère était en revanche augmenté dans le groupe « boost » avec 4,4% versus 1,6% ( $p<0,0001$ ) [78].

La surimpression du lit opératoire est recommandée pour les patientes de moins de 60 ans. Pour les patientes plus âgées, elle se discute en fonction des facteurs pronostiques et de l'état général (niveau 1, grade A) [75].

## **3.4 Indications et limites du traitement conservateur**

*Le traitement conservateur est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petite taille, non inflammatoires [79].*

### **3.4.1 Les RPC de Saint Paul de Vence (2007)**

Ces recommandations se limitent aux cancers épithéliaux invasifs du sein relevant d'une chirurgie conservatrice initiale, excluant ainsi les carcinomes intracanalaires, les cancers inflammatoires ou métastatiques et les traitements conservateurs après traitement néo-adjuvant [75].

#### **La patiente doit être informée (accords d'experts)**

- De la possibilité d'une reprise chirurgicale en cas de berges non saines
- De la nécessité d'une irradiation postopératoire
- Du risque plus élevé de récurrence locale par rapport à la mastectomie
- De l'équivalence des 2 traitements en termes de survie et de risque de métastase
- 

#### **Ne sont pas des contre-indications (niveau 1, grade A)**

- La taille tumorale jusqu'à 5cm si le volume du sein le permet
- La topographie lésionnelle (centrale)
- Le type histologique (lobulaire infiltrant)

#### **Sont une contre-indication (accord d'experts)**

- Les tumeurs multiples inaccessibles à une exérèse monobloc

#### **Sont des indications à discuter au cas par cas (accord d'experts)**

- Patientes porteuses d'une mutation génétique
- Faisabilité de l'irradiation

### **3.4.2 Les extensions du traitement conservateur**

On assiste actuellement à un développement et à une extension des indications du traitement conservateur, rendu possible par plusieurs progrès majeurs : le dépistage des lésions infracliniques, le diagnostic précoce des lésions de petite taille et l'apport des traitements néo-adjuvants dans la réduction de la taille tumorale.

Parallèlement, depuis une dizaine d'années, de nouvelles approches permettent d'étendre le concept de traitement conservateur en introduisant de nouvelles techniques chirurgicales. Il s'agit tout d'abord de la modification de la prise en charge de l'aisselle par la technique du ganglion sentinelle puis du développement de la chirurgie oncoplastique [79].

## **3.5 Récidive locale après traitement conservateur**

Le traitement conservateur du cancer du sein est à présent le traitement de choix pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer à un stade précoce. La plupart des essais randomisés n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale par rapport à la mastectomie. En revanche, le taux de rechute locale est plus élevé en cas de conservation du sein [62, 64]. Les taux de récurrences locales après traitement conservateur varient de 4 à 20% à 10 ans en fonction des études [58, 62, 68, 80-84].

La rechute locale est le plus souvent traitée par mastectomie totale réduisant ainsi le bénéfice esthétique. Le choix d'une stratégie conservatrice doit donc tenir compte des facteurs de risque de rechute locale pour chaque patiente.

### **3.5.1 Les facteurs de risque de rechute locale**

De nombreux facteurs de risque, cliniques et anatomo-pathologiques, ont été analysés pour tenter de prédire le risque de récurrence locale après association radiochirurgicale [79].

#### **3.5.1.1 L'âge**

L'âge constitue le facteur de risque de rechute locale le plus important. Reste à déterminer l'âge considéré comme limite pour définir la catégorie des patientes jeunes : cet âge varie selon les études.

Dans une étude récente, portant sur des tumeurs de moins de 5cm, il a été montré un taux de rechute locale multiplié par 2 à 10 ans pour les patientes de moins de 41 ans soit 15,6% contre 7,7% chez les autres patientes ( $p=0,0012$ ) [85]. De la même façon, concernant les tumeurs de taille inférieure à 3cm, Touboul et al ont décrit un âge limite à 40 ans. En analyse multi variée, l'âge était un facteur indépendant de rechute locale avec un risque relatif de 3,15 [83]. Une autre étude, portant sur 1085 tumeurs T1, a montré elle aussi un taux de rechute locale multiplié par 3 chez les patientes de moins de 40 ans. Par ailleurs, le délai moyen de survenue de rechute locale était de 43 mois chez les femmes plus jeunes contre 58 mois pour les patientes plus âgées [86].

Bollet et al ont étudié uniquement des patientes de moins de 40 ans. Le taux de rechute locale était de 38% à 10 ans. Le risque relatif de récurrence augmentait de 7% chaque année d'âge en moins [87].

Dans une étude avec un suivi médian de 20 ans, portant sur 2006 patientes avec des tumeurs de moins de 25mm traitées soit par mastectomie soit par traitement conservateur, l'âge inférieur à 40 ans apparaissait comme un facteur de risque indépendant uniquement chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. En cas de stratégie conservatrice, il était prouvé que le risque relatif de rechute locale était 5 fois plus élevé chez les patientes de moins de 40 ans par rapport à celles de 60 ans [88].

Voogd et al ont étudié 1772 patientes randomisées pour un traitement radical ou conservateur, avec un recul de 10 ans. Les patientes de moins de 35 ans avaient un risque 9,24 fois plus élevé de développer une récurrence locale après traitement conservateur que les patientes de plus de 60 ans (IC 95% 3,74-22,81) [89].

Le taux de rechute locale décroît avec l'âge des patientes. En comparant les taux de récurrence locale dans plusieurs classes d'âge, il a été montré dans une étude portant sur 802 cas, avec un recul médian de 63 mois, des taux de rechute de 9,8% dans la classe d'âge inférieure à 50 ans, de 4,1% dans la classe d'âge 50-64 ans et de 2% chez les plus de 65 ans ( $p < 0,001$ ) [90]. Même conclusion pour une série de 3834 patientes présentant des tumeurs T1 et T2, avec des risques relatifs de récurrence locale respectivement de 0,36 et 0,32 dans les tranches d'âge 50-60 ans et plus de 60 ans par rapport aux patientes de moins de 50 ans [91].

Le cancer du sein reste rare chez les femmes jeunes mais son incidence est remarquablement constante depuis les 10 dernières années contrairement à ce qui est observé pour les patientes plus âgées. Les facteurs histologiques de mauvais pronostic souvent liés aux cancers du sein des femmes jeunes ne suffisent pas à expliquer l'impact de l'âge sur le contrôle local. Certaines données récentes laissent à penser que les cancers du sein chez ces patientes jeunes seraient des entités biologiques distinctes [92]. On peut donc douter du caractère indépendant de l'âge.

### **3.5.1.2 Les embolies tumorales**

La présence d'une invasion vasculaire (sanguine ou lymphatique) est également associée à un moins bon contrôle local [93, 94]. Le risque de récurrence locale est de 25% à 10 ans contre 8% lorsqu'il n'existe pas d'embolies [79].

Dans l'étude de Kreike, avec un risque relatif de 2 (IC 95% 1,2-3,2), c'était un facteur de risque indépendant de récurrence locale. Avec un recul de 13,3 ans, c'était le facteur de risque le plus important [85].

Ce facteur de risque est également retrouvé dans la série randomisée de Voogd et al. La présence d'embolies étant ici identifiée comme facteur de risque de rechute dans le groupe traitement conservateur comme dans le groupe traitement radical [89].

### **3.5.1.3 Le statut de la marge d'exérèse**

Le taux de rechute mammaire est au moins multiplié par 2, en cas d'exérèse incomplète, dans la majorité des études [81, 95-99].

La définition des marges d'exérèse n'est cependant pas uniforme dans la littérature car il n'existe pas actuellement de consensus. Une marge saine étant parfois définie par la présence d'une marge de tissu sain supérieure à 1mm, 2mm, 5mm, 10mm ou encore supérieure à 20mm [79, 100].

Dans tous les cas, la pièce opératoire doit être orientée intacte (sans avoir été préalablement ouverte), puis sa surface encreée. On parle de marge d'exérèse atteinte lorsqu'il existe des cellules carcinomateuses au contact d'une tranche de section chirurgicale préalablement repérée par de l'encre de Chine [101]. La marge de tissu sain sera définie par la distance en millimètres séparant les cellules tumorales des tranches de section chirurgicale et devra toujours être précisée dans le compte-rendu anatomopathologique définitif. Malgré les progrès des techniques anatomopathologiques, il persiste une part d'incertitude de mesure inhérente à la technique elle-même. Par ailleurs, compte tenu du mode d'extension des carcinomes intracanaux et de l'existence de « gaps » discontinus entre les foyers tumoraux, il existe une difficulté d'appréciation des CIC isolés ou associés à du CCI [79].

*S'il apparaît qu'une marge positive augmente le risque de rechute locale, toutes les marges non saines n'ont pas la même signification.*

Une étude, certes de faible puissance, portant sur 200 patientes a montré que la positivité d'une marge en superficie ou en profondeur n'avait pas les mêmes conséquences en termes de rechute locale que l'atteinte d'une marge latérale. En effet, les taux de rechutes à 5 et 10 ans, en cas de marges positives superficielles ou profondes, étaient respectivement de 3% et 5%, comparables à ceux des marges saines dans la littérature [102].

Il est nécessaire de considérer non seulement les limites d'exérèse, mais surtout l'importance de la maladie résiduelle dans le sein après tumorectomie. Cette maladie résiduelle a été évaluée par Holland et al en 1985 sur 264 pièces de mastectomies réalisées pour un cancer unifocal de moins de 4cm. L'objectif de l'étude était la recherche d'une tumeur résiduelle à distance de la tumeur principale. Dans 40% des cas, aucune lésion résiduelle n'a été observée. Dans 19% des cas, il persistait des lésions résiduelles à moins de 2cm de la lésion initiale. Dans 2/3 des cas, il s'agissait d'un carcinome intracanalair, et dans 1/3 des cas de lésions de carcinome infiltrant. Quarante et un pour cent de ces lésions étaient situées à plus de 2cm de la tumeur principale [103]. Plusieurs études ont montré que le taux de reliquat tumoral, après reprise chirurgicale des berges, était d'autant plus important que la distance à la berge minimale était faible [103-107].

Le caractère focal ou étendu de l'atteinte de la berge d'exérèse semble lui aussi avoir un impact sur le taux de rechute mammaire. Le risque de récurrence est d'autant plus important que la berge est massivement atteinte [96, 99, 107, 108].

Le type de tumeur, invasive ou in situ, au contact de la marge ou tangente à celle-ci ne semble pas avoir d'influence sur le taux de rechute locale [109]. À noter que la présence d'un contingent extensif de CIC au sein de la tumeur semble augmenter le risque de rechute en cas de berges non saines [96, 108].

L'obtention d'une marge saine d'emblée ou après reprise chirurgicale des berges ne semble pas influencer sur le taux de rechute locale à 10 ans [109].

### **3.5.1.4 La taille tumorale**

La taille tumorale est un facteur de risque de rechute retrouvé dans plusieurs études.

Dans un travail récent portant sur 802 traitements conservateurs avec un recul médian de 8 ans, la taille tumorale a été séparée en plusieurs catégories. Le taux de rechute locale augmentait avec la taille tumorale. Il était de 1,48% pour les tumeurs de moins de 1cm, de 2,62% pour les tumeurs inférieures à 2cm, de 4,78% pour les tumeurs inférieures à 3cm et de 15,74% pour celles de plus de 3cm [90].

Livi et al ont décrit une différence entre les T1 et les T2, avec un taux cumulé de rechute à 7,4 ans de 8% contre 29% respectivement (p=0,002) [91].

Cependant, l'influence de la taille tumorale sur le taux de rechute locale n'est pas retrouvée dans nombre d'études [83, 88, 89, 93].

### **3.5.1.5 Le grade histopronostique**

Le grade SBR de la tumeur est un autre facteur de risque de rechute retrouvé dans quelques séries.

Ainsi, Komoike et al ont étudié les facteurs de risque de rechute chez 1901 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Le grade SBR III apparaissait comme un facteur de risque de récurrence locale en analyse univariée (grade 1-2 vs grade 3, p=0,065) mais n'apparaissait plus comme facteur indépendant en analyse multivariée [81]. Même conclusion pour Touboul et al sur 528 patientes (grade 1-2 vs grade 3, p=0,012) [83].

Ceci suggère que ce facteur de risque est associé à d'autres, en particulier à l'âge. Les patientes jeunes présentaient dans ces études des tumeurs de grade histopronostic plus élevé.

### 3.5.1.6 La présence de carcinome in situ

*La présence d'une composante intra-canalair e extensive est retrouvée comme facteur de rechute locale dans certaines études.*

Pour Voogd et al, le risque de récurrence locale après traitement conservateur d'un carcinome canalaire infiltrant est 2,52 fois supérieur quand il existe une composante intra canalaire étendue associée (IC 95% 1,26-5) [89].

Dans l'étude de Touboul et al, la présence d'une composante intra canalaire supérieure à 25% a été étudiée. Le risque relatif de rechute locale était de 2,6 dans ce dernier cas (IC 95% 1,3-5,2) (p=0,0075) [83].

*La présence d'une composante lobulaire in situ est un facteur de risque plus discuté.*

Ben David et al ont analysé une série de 64 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur et présentant une composante lobulaire in situ. Cette série a été appariée à une série contrôle en fonction notamment de l'âge et du stade initial de la maladie. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de contrôle local entre les deux groupes.[110]

Dans une autre étude, Sasson et al, décrivent un taux de récurrence locale à 10 ans de 29% dans le groupe présentant une composante lobulaire in situ versus 6% dans l'autre groupe (p=0,0003). Cette différence était supprimée en cas de prescription d'un traitement adjuvant par Tamoxifène [111].

### **3.5.1.7 Le type histologique**

Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) comportent, pour certains, un risque plus élevé de récurrence locale que les carcinomes canaux infiltrants (CCI) en raison de leur caractère diffus et multicentrique plus fréquent.

Cependant, à stade équivalent, le traitement conservateur peut être appliqué au CLI avec les mêmes perspectives de résultats en termes de survie globale et de survie sans récurrence qu'en cas de CCI à condition de respecter les mêmes critères d'indication de conservation mammaire pour le CLI que pour le CCI [112, 113].

### **3.5.1.8 Le caractère multifocal de la tumeur**

Le caractère multifocal des tumeurs infiltrantes du sein est un facteur de risque de récurrence locale après traitement conservateur [114, 115].

Dans la série de Touboul et al, le risque relatif de rechute mammaire en cas de tumeur multifocale était de 2,7 (IC 95% 2,6-2,7) ( $p=0,018$ ) [83]. Le risque relatif était comparable dans la série de Neri et al soit 2,96 (IC 95% 1,09-8,04) ( $p<0,05$ ) [94].

### **3.5.1.9 Le statut des récepteurs hormonaux**

La positivité des récepteurs hormonaux est un facteur protecteur de la récurrence locale. Ceci est particulièrement vrai pour les récepteurs aux oestrogènes [93]. Le risque relatif de rechute locale peut aller jusqu'à 3,23 en l'absence de ces récepteurs [94].

Ce phénomène est en partie lié à l'existence d'un traitement ciblé contre ces récepteurs. Ainsi, l'utilisation de Tamoxifène entraîne un risque relatif de rechute de 0,42 (IC 95% 0,25-0,71) par rapport aux patientes ne recevant pas ce traitement [91].

### **3.5.2 Pronostic de la récurrence locale**

Le traitement conservateur radiochirurgical expose donc à un risque de récurrence locale compris entre 1 et 2% par an pendant les dix premières années. L'identification d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence locale doit rendre la surveillance encore plus attentive.

Les deux conséquences principales de la rechute tumorale locale après traitement conservateur sont d'une part, psychologique et d'autre part, pronostique. En effet, elle est considérée comme une reprise évolutive de la maladie qui était considérée comme guérie pour la patiente et aboutit dans la majorité des cas à une amputation mammaire. De plus, s'il est admis que le traitement conservateur ne modifie pas la survie globale par rapport au traitement radical initial, certaines rechutes locales paraissent grever le pronostic vital [116].

#### **3.5.2.1 Impact de la récurrence locale sur la survie**

Après une récurrence locale, quel qu'en soit le traitement, les taux de survie globale à 5 ans sont compris entre 59 et 91,8% [117-121], avec des taux de survie spécifique à 5 ans aux alentours de 78% [122, 123]. Les taux de survie globale à 10 ans sont compris entre 39 et 69% [117, 119, 124-127], avec des taux de survie spécifique à 10 ans aux alentours de 64% [122, 123]. Cependant, ces séries sont hétérogènes et peuvent inclure des récurrences locales non isolées.

Le risque relatif de décès associé au cancer du sein augmente d'un facteur 2,6 à 4,6 après récurrence locale [128-130]. Mc Bain et al ont montré un taux de survie globale à 5 ans après la rechute locale identique à ceux observés sans rechute locale, dans une série de 161 patientes. Cependant, à 8 ans, ce taux devenait significativement différent en faveur des patientes dont la tumeur n'avait jamais rechuté (80 contre 61%,  $p < 0,001$ ) [131].

### ***3.5.2.1.1 Délai d'apparition de la récurrence***

Plusieurs équipes ont étudié les facteurs pronostiques de survie après récurrence locale isolée. Un facteur pronostique fait l'unanimité, il s'agit du délai d'apparition de la récurrence après le traitement initial.

Les récurrences mammaires précoces réduisent la survie [117, 118]. Si le délai d'apparition de la récurrence est un facteur pronostique significatif dans la plupart des études, le délai limite diffère en fonction des publications.

Kurtz et al en 1990 ont publié une série de 178 récurrences locales, 71 d'entre elles avaient été diagnostiquées plus de 5 ans après le premier traitement. Ces récurrences tardives ont été comparées aux 107 récurrences survenues dans les 60 premiers mois suivant le traitement initial. Les récurrences tardives avaient un pronostic plus favorable (survie globale à 5 ans 84% versus 61% pour les récurrences tardives et précoces opérables respectivement,  $p=0,05$ ). Ces récurrences tardives étaient moins souvent inopérables (1/71, 1,4% versus 18/107, 17%,  $p<0,001$ ) et se trouvaient plus souvent à distance du premier foyer tumoral (23/71, 32% versus 15 :106, 14%,  $p=0,005$ ). Alors que les récurrences précoces affectaient la survie, les patientes ayant présentée une récurrence tardive avaient la même survie à 15 ans que les patientes n'ayant pas récidivé [122].

Touboul et al en 1998, ont étudié 44 récurrences locales après traitement conservateur. Seul le délai de récurrence était retrouvé comme facteur prédictif de la survie spécifique à 5 ans en analyse multivariée ( $\leq 2$  ans versus  $>2$  ans, RR 4,8, CI 95% 1,2-19,  $p=0,026$ ) [83]. Même délai pour Doyle et al en 2001, sur une série de 112 récurrences locales. Un délai d'apparition de la récurrence inférieur à 2 ans était un facteur péjoratif indépendant de survie globale en analyse multivariée ( $p=0,03$ ) [125].

La récurrence locale précoce est un facteur de mauvais pronostic après traitement conservateur initial, mais elle l'est aussi après traitement radical. En effet, dans une étude incluant 1807 patientes randomisées pour un traitement radical (847) ou conservateur (851), il a été constaté 133 récurrences locales isolées (67 après mastectomie et 66 après traitement conservateur). La majorité des rechutes était apparue dans les 5 premières années après le traitement initial. La survie globale à 5 ans était de 58% dans les groupes traitement radical et de 59% dans le

groupe traitement conservateur ( $p=0,73$ ) [120]. La conclusion est identique pour la série de Lê en 2002 [126].

### ***3.5.2.1.2 Vraie récurrence locale versus nouvelle tumeur primitive***

De nombreux auteurs différencient les rechutes locales en fonction du site de rechute : dans le lit de tumorectomie ou en dehors de celui-ci. Les récurrences locales situées à distance du premier foyer tumoral semblent être de meilleur pronostic [118, 122].

Huang et al en 2002, ont étudié 126 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur et présentant une nouvelle tumeur au niveau du sein traité. Quarante-huit patientes (38%) ont été classées dans le groupe nouvelle tumeur primitive (NP) et 78 (62%) dans le groupe vraie récurrence (TR). Les récurrences étaient classées comme TR si elles étaient situées à moins de 3cm du lit tumoral initial et si elles présentaient la même histologie, toutes les autres tumeurs étaient classées en NP. Le délai d'apparition était significativement plus court pour les TR (TR 5,6 ans vs NP 7,3 ans,  $p=0,0669$ ). La survie globale à 10 ans était significativement allongée pour les patientes du groupe NP (NP 77% vs 46%,  $p=0,0002$ ). Mêmes constatations pour les survies spécifiques (NP 83% vs TR 49%,  $p=0,0001$ ) et sans métastase (NP 77% vs TR 26%,  $p<0,0001$ ). Dans le groupe NP, on constatait un taux supérieur de cancers du sein controlatéral (à 10 ans, NP 29% vs TR 8%,  $p=0,0043$ ) mais moins de deuxièmes récurrences après traitement de sauvetage (NP 2% vs TR 18%,  $p=0,008$ ) [132].

Parmi les 172 récurrences locales regroupées dans la série de Komoike et al, parue en 2005, 135 ont été classées en TR et 26 en NP. Les tumeurs initiales du groupe TR étaient caractérisées par un taux supérieur de N+ (37,8% vs 8,7%) et un délai de récurrence plus court (46,6 mois vs 62,1 mois). La survie globale à 5 ans après récurrence était de 71% dans le groupe TR contre 94,7% dans le groupe NP ( $p=0,022$ ) [133].

Dans la série de Nishimura en 2005, 83 récidives ont été classées en 42 TR et 41 NP. Les critères de classement étaient différents: la récurrence mammaire était considérée comme une nouvelle tumeur primitive lorsqu'elle présentait un contingent in situ et que les marges de la tumeur initiale étaient saines. Le délai moyen de rechute était là encore plus faible dans le groupe TR (37 mois vs 55 mois,  $p=0,031$ ). Les récidives précoces dans les 2 ans représentaient 52% des TR et seulement 19% des NP. Aucune NP n'était inopérable. La survie globale (NP 91% vs TR 76%,  $p=0,0627$ ) et sans métastases (NP 93% vs TR 61%,  $p=0,0028$ ) à 5 ans était significativement meilleure dans le groupe NP. Le taux de cancer controlatéral était là encore supérieur dans le groupe NP [134].

Dans la série de Smith et al, parue en 2000, on retrouve les mêmes résultats. L'analyse de 136 rechutes locales montre que les nouvelles tumeurs apparaissent plus tardivement que les vraies rechutes (7,3 contre 3,7 ans) et touchent des patientes plus jeunes (48,9 contre 54,5 ans en moyenne). Les patientes ayant une nouvelle tumeur ont, par rapport aux rechutes vraies, un taux de survie globale à 10 ans plus élevé (75% vs 55%,  $p<0,0001$ ) et un taux de survie sans métastase plus élevé (85% vs 41%,  $p<0,0001$ ). À noter que les patientes mutées BRCA1 ou 2 sont toutes retrouvées dans le groupe NP [135].

Dans une série de 1 169 patientes traitées de manière conservatrice et présentant un taux de rechute locale à 12 ans de 11%, Vicini et al n'ont pas rapporté d'effet négatif sur la survie quand la rechute avait lieu hors du lit de tumorectomie initiale [130].

Huston, dans une revue de la littérature parue en 2005, classaient les récidives locales selon 3 catégories en fonction de leur localisation [136]:

- Le premier type (57 à 88%) était représenté par les tumeurs développées dans le lit tumoral initial, l'hypothèse était celle d'une résection incomplète de la tumeur primitive
- Le deuxième type (22 à 28%) était représenté par les tumeurs développées dans le même quadrant mammaire, l'hypothèse était celle d'une évolution secondaire d'un CIC multifocal déjà présent à la première chirurgie
- Le troisième type (10 à 12%) était représenté par les nouvelles tumeurs primitives développées à distance du quadrant initial

### ***3.5.2.1.3 Autres facteurs pronostiques***

Le degré d'extension de la rechute locale (taille, invasion ou non du derme) est un facteur pronostique fréquemment rapporté pour le contrôle tumoral local. Pour Haffty et al, les taux de survie passent de 90% à 13% à 5 ans selon que la taille de la tumeur est inférieure ou supérieure à 3cm ou qu'il existe une infiltration du derme [118]. Pour Van Tienhoven et al, l'extension de la récurrence constitue en analyse multivariée un facteur puissant du contrôle locorégional, qu'elle survienne avant ou après 2 ans du traitement initial ( $p < 0,001$ ) [120].

Pour certains auteurs, la récurrence sous forme de composante infiltrante versus in situ influence de manière péjorative l'apparition de nouvelles récurrences locales ou à distance, quel que soit le traitement de la récurrence locale [125, 127, 137, 138].

### **3.5.2.2 Impact de la récurrence locale sur la survenue de métastases**

Il est admis dans la plupart des études que la survenue d'une récurrence locale après traitement conservateur est associée à un risque métastatique entre 2 et 3 fois plus élevé [129, 139-142]

Tout comme la survie, le risque métastatique après rechute locale est corrélé au délai séparant la récurrence du premier traitement. La rechute précoce étant là encore retrouvée comme un facteur péjoratif d'évolution métastatique [127, 139, 141, 143].

Certains auteurs émettent l'hypothèse suivante : la récurrence locale, d'autant plus qu'elle est précoce, serait le témoin de l'agressivité de la tumeur et non la cause directe de l'évolution métastatique [120, 140, 144].

### **3.5.3 Traitement de la récurrence locale**

*Le traitement des récurrences locales est avant tout chirurgical.*

#### **3.5.3.1 Bilan pré-thérapeutique**

##### ***3.5.3.1.1 Surveillance après traitement conservateur***

La mammographie représente l'unique examen d'imagerie systématique dans le suivi après traitement conservateur d'un cancer du sein. La première mammographie de surveillance doit être réalisée entre 6 mois et 1 an après la fin de la radiothérapie. L'échographie est utile à titre de complément en cas de sein dense, prothèse en place ou pour les patientes ayant une anomalie radiologique ou clinique qu'il faut préciser [145].

L'IRM est un examen de deuxième intention. Son intérêt dans la surveillance des seins traités réside dans sa valeur prédictive négative très élevée, supérieure à 90% [1]. Elle est tout particulièrement indiquée chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 ou 2 compte tenu du risque très élevé de nouvelles localisations.

Les récurrences locales sont détectées par mammographie seule dans 42 à 75% des cas, par l'examen clinique seul dans 10 à 33% des cas, par la combinaison des deux dans 12 à 25% des cas, et par d'autres méthodes d'imagerie comme l'IRM dans 5% des cas [1].

### **3.5.3.1.2 Bilan d'extension métastatique**

Un bilan complet à la recherche de localisations secondaires doit être systématiquement pratiqué avant toute décision thérapeutique. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse sont les examens de routine dans cette indication. Un scanner cérébral sera réalisé en cas de signes d'appel uniquement.

*La récurrence locale apparaît isolée dans 85 à 90% des cas [116].*

### **3.5.3.1.3 Place de la TEP-TDM**

Réalisée en raison de l'augmentation d'un marqueur (CA 15.3 et/ou ACE) ou à cause d'un signe d'appel clinique ou radioclinique, la 18F-FDG TEP-TDM est un examen performant pour mettre en évidence la récurrence d'un cancer du sein. Dans un groupe de 808 patientes, la méta-analyse d'Isasi a permis de calculer une sensibilité de 90% et une spécificité de 87% de la TEP-TDM dans cette indication [146].

La TEP-TDM est performante pour mettre en évidence les récurrences loco-régionales de la paroi thoracique (notamment au niveau des muscles pectoraux), à hauteur du creux axillaire et au niveau des aires ganglionnaires extra-axillaires [14].

C'est un « examen corps entier » très efficace pour rechercher un envahissement pleural, les métastases pulmonaires supracentimétriques ou pour mettre en évidence l'atteinte d'un viscère abdominal (foie, rate, surrénale ...). Elle est plus performante que le TDM ou la scintigraphie osseuse pour rechercher des métastases osseuses de forme lytique ou mixte. Le grand écueil de la 18F-FDG TEP-TDM reste la recherche de localisations secondaires cérébrales [14].

Ainsi, en conformité avec les recommandations actuelles établies par les experts des SOR en 2005, l'examen par 18F-FDG TEP-TDM peut être proposé en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique (**Option**, niveau de preuve A) [13].

### **3.5.3.2 Traitement chirurgical de la récurrence**

La plupart des rechutes se limitent à des tumeurs accessibles à un nouveau traitement chirurgical. En effet, les tumeurs inopérables représentent seulement 5 à 10% des récurrences en fonction des études [119, 138].

#### ***3.5.3.2.1 La mastectomie***

La mastectomie totale reste encore actuellement le traitement habituel de la récurrence mammaire après prise en charge conservatrice. Elle est pratiquée dans plus de 80% des cas. Ce consensus thérapeutique est basé sur trois arguments principaux [147] :

- Le taux de récurrence locale après 2<sup>e</sup> chirurgie conservatrice n'est pas acceptable
- Le bénéfice cosmétique après 2<sup>e</sup> chirurgie conservatrice n'est pas suffisant
- La ré-irradiation de l'ensemble du sein n'est pas faisable pour des raisons de toxicité

Les principes techniques de la mastectomie de rattrapage sont les suivants :

- Une exérèse cutanéoglandulaire large emportant la cicatrice de tumorectomie initiale
- Une conservation des muscles pectoraux sauf envahissement musculaire
- Une fermeture cutanée sans tension

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) par lambeau musculo-cutané et prothèse, dans le même temps que la mastectomie, trouve ici une excellente indication. Les récurrences locales après RMI ne sont pas plus fréquentes qu'en l'absence de reconstruction, le taux étant de 2,3% (39 récurrences sur 1694 reconstructions immédiates) à 10 ans dans l'importante série de Langstein [148].

### ***3.5.3.2.2 Exploration ganglionnaire axillaire***

Le creux axillaire n'est abordé que si un curage n'avait pas été préalablement réalisé ou si celui-ci avait été incomplet (moins de 8 à 10 ganglions prélevés lors du curage initial), ou encore s'il existe une adénopathie palpable. La question n'est pas tranchée après ganglion sentinelle initial.

### ***3.5.3.2.3 La chirurgie conservatrice de rattrapage après récurrence locale***

La technique répond aux mêmes principes que la tumorectomie initiale et garde les mêmes objectifs : enlever la récurrence en passant en tissus sains et préserver le mieux possible le résultat esthétique. Ce dernier est fonction du résultat esthétique de la première intervention, des séquelles éventuelles de la radiothérapie (télangiectasies, fibrose, rétraction), du siège de la récurrence et du volume du sein.

La possibilité de réaliser un deuxième traitement conservateur au moment de la récurrence locale reste encore controversé aujourd'hui. Il est globalement peu réalisé. Bien que plusieurs équipes, en Europe et dans le monde, pratiquent des exérèses limitées de récurrences locales, les résultats disponibles sur ce type de traitement sont issus de quelques séries rétrospectives dont le recul et les effectifs sont faibles.

*Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant la chirurgie conservatrice (dans la limite de ses indications) et la chirurgie radicale dans le traitement des rechutes mammaires. Bien que le contrôle local semble moins bon, aucun auteur n'a pu constater d'impact négatif sur la survie d'une deuxième chirurgie conservatrice après une première rechute locale (Tableaux 1 et 2) [82, 119, 124, 137, 138, 149-159].*

Une ré-irradiation partielle du sein a été proposée par quelques équipes en complément de la deuxième chirurgie conservatrice. Le volume cible était constitué par le lit tumoral et les 45 à 50Gy était apportés par radiothérapie externe ou par curiethérapie. Malgré les faibles effectifs et le faible recul de ces séries, les résultats semblent encourageants en termes de contrôle local et de tolérance [160-163].

#### ***3.5.3.2.4 Traitements médicaux complémentaires***

Un traitement médical complémentaire n'est justifié que s'il améliore la survie des patientes après le traitement chirurgical de la récurrence. La sélection de ces femmes fait l'objet de décisions au cas par cas en RCP [1]. Il n'existe pas de standards, on tient compte de l'anatomopathologie, de la positivité ou non des récepteurs hormonaux, de l'âge et des traitements médicaux antérieurs.

## 4 Matériel et méthode

La conservation du sein lors d'une première rechute locale après traitement conservateur initial reste encore aujourd'hui une question débattue. L'hypothèse de ce travail est qu'un second traitement conservateur peut être proposé aux patientes présentant une récurrence locale sans facteurs pronostiques péjoratifs.

### 4.1 Objectifs de l'étude

**L'objectif principal de notre étude** était de comparer la survie globale, spécifique et sans récurrence des patientes traitées par chirurgie radicale ou conservatrice pour une première récurrence mammaire isolée après traitement conservateur initial.

**L'objectif secondaire de notre étude** était d'identifier les facteurs pronostiques de survie et de rechute après cette première récurrence mammaire.

### 4.2 Type d'étude

Ce travail est une **étude rétrospective monocentrique**, qui porte sur toutes les récurrences locales survenues chez les patientes initialement traitées par traitement conservateur radiochirurgical entre le 1<sup>er</sup> janvier 1978 et le 31 décembre 1996 au CAV.

Les données ont été extraites du programme 4D. Cette base de données regroupe les données administratives, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des patientes suivies et traitées au Centre Alexis Vautrin pour un carcinome mammaire.

## 4.3 Population

### 4.3.1 Critères d'inclusion

*Sont incluses, toutes les patientes présentant l'ensemble des caractéristiques suivantes :*

- Pas d'antécédent personnel de cancer
- Tumeur primitive infiltrante classée T1 ou T2, Nx, M0
- Traitement conservateur initial entre le 1<sup>er</sup> janvier 1978 et le 31 décembre 1996
- **Récidive mammaire homolatérale comme premier événement évolutif**
- Traitement chirurgical de la récurrence

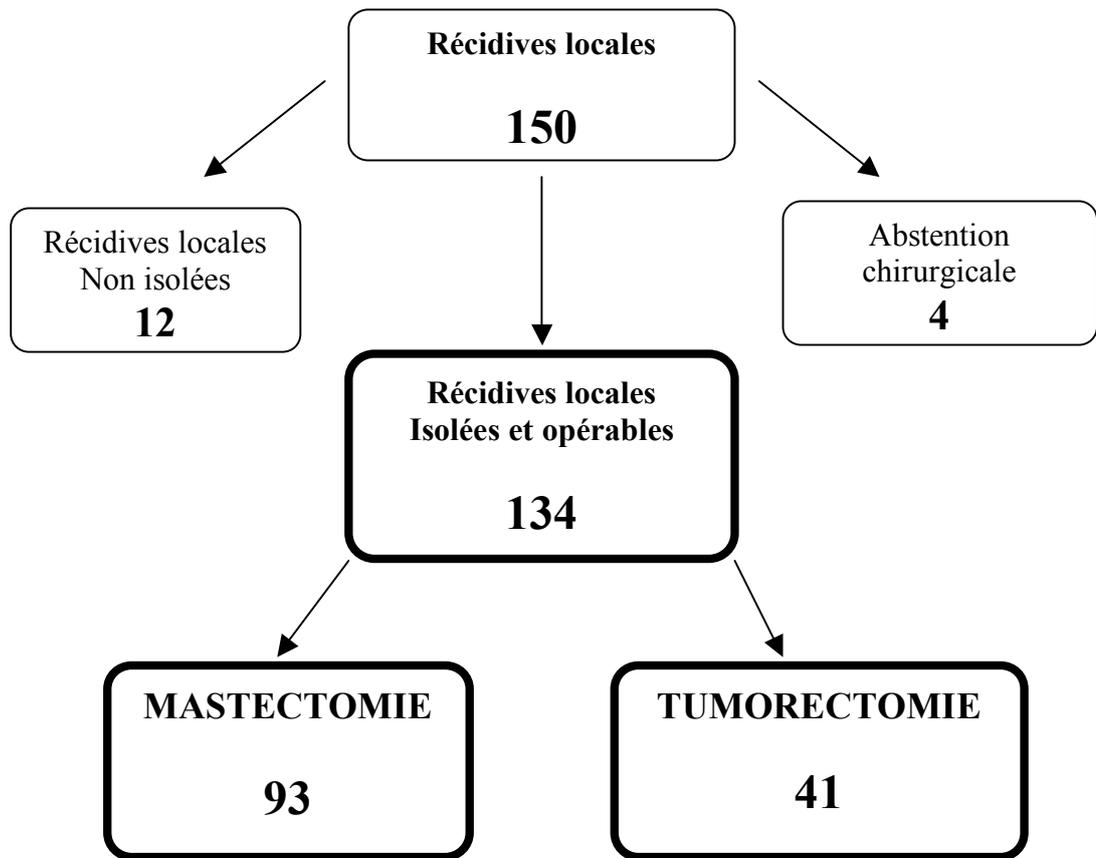
### 4.3.2 Critères d'exclusion

*Sont exclues de l'étude, toutes les patientes :*

- Présentant des métastases au moment de la récurrence locale
- Ayant présenté une évolution métastatique antérieure à la récurrence locale
- Ayant présenté une évolution ganglionnaire antérieure à la récurrence locale
- Ayant présenté un cancer controlatéral antérieur à la récurrence locale
- N'ayant pas bénéficié d'un traitement chirurgical de la récurrence locale

### 4.3.3 Population de l'étude

Parmi les 941 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur radichirurgical initial du 1<sup>er</sup> janvier 1978 au 31 décembre 1996, 150 d'entre elles ont présenté à ce jour une récurrence mammaire homolatérale. *Cette rechute locale était isolée, opérable et constituait le premier événement évolutif chez 134 de ces patientes : elles constituent la population de l'étude.*



**Figure 1 : Population de l'étude**

*Le traitement chirurgical de la récurrence a été radical (M) pour 93 patientes et conservateur (T) pour 41 patientes, constituant les 2 groupes de l'étude.*

Les métastases découvertes dans les deux mois suivant le diagnostic de la récurrence ont été considérées comme concomitantes, les patientes concernées ont été exclues.

Parmi les 4 abstentions chirurgicales, trois patientes présentaient des récurrences inflammatoires et une patiente a refusé la chirurgie.

#### **4.3.4 Le traitement conservateur initial**

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mastectomie partielle associée à un curage axillaire ramenant en moyenne 15 ganglions.

Le traitement chirurgical a été complété par une radiothérapie post-opératoire à la dose moyenne de 49,6Gy sur l'ensemble de la glande mammaire avec un complément de dose de 10 à 16Gy sur le lit tumoral pour 37,6% d'entre elles. La chaîne mammaire interne et le creux sus claviculaire ont été irradiés respectivement chez 56,7 et 47,7% des patientes.

Concernant le traitement médical adjuvant, 23,8% des patientes ont reçu une chimiothérapie et 7,4% ont débuté une hormonothérapie par TAMOXIFENE.

#### **4.3.5 Vraies récidives ou nouvelles tumeurs primitives**

Les récidives ont été séparées en 2 groupes en fonction de leur localisation et de leur type histologique.

Une rechute survenant dans le même quadrant ou dans un des quadrants adjacents et dont l'histologie était compatible avec l'histoire naturelle de la tumeur primitive était considérée comme une vraie récidive (TR).

Quand le quadrant « clinique » n'était pas répertorié dans le dossier médical, le quadrant « anatomopathologique » était pris en compte malgré les incertitudes liées à l'orientation de la pièce.

Une rechute dont la localisation et/ou l'histologie étaient différentes de celles de la tumeur primitive était considérée comme une nouvelle tumeur primitive (NP).

Les tumeurs dont le classement restait incertain ou impossible compte tenu des données manquantes ont été intégrés par défaut au groupe des vraies récidives.

## **4.4 Analyse statistique**

Les comparaisons des caractéristiques cliniques, pathologiques et thérapeutiques entre les groupes Mastectomie et Tumorectomie ont été réalisées à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> de Pearson.

La survie globale, la survie spécifique, la survie sans récurrence locale, la survie sans métastase et la survie sans maladie ont été estimées pour chacun des deux groupes (Mastectomie et Tumorectomie) par la méthode de Kaplan-Meier.

Des modèles de Cox univariés ont été utilisés afin d'évaluer les effets (risques relatifs avec intervalles de confiance à 95% et test de Wald) des caractéristiques cliniques, pathologiques et thérapeutiques sur les différentes survies.

## 5 Résultats

Le **délai médian** séparant le traitement initial de la récurrence était de 84,2 mois (8-232 mois).

Dans notre étude, le **suivi médian** après la récurrence locale était de 94 mois (2-235 mois).

### 5.1 Caractéristiques de la population

#### 5.1.1 Caractéristiques des patientes

L'**âge** moyen des patientes au moment du diagnostic initial était de 49,8 ans, 20,1% d'entre elles avaient moins de 40 ans et 42,3% étaient **ménopausées**.

Il existait une **histoire familiale** de cancer du sein (au moins 2 ATCD familiaux au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré) chez 4,5% des patientes.

#### 5.1.2 Caractéristiques tumorales

La surexpression d'HER2 n'était pas recherchée au moment de l'étude.

Le **mode de révélation** de la récurrence a été clinique dans 50,7% des cas. Un sein inflammatoire était retrouvé chez 3 patientes et une atteinte cutanée chez 10 d'entre elles.

Quarante et une récurrences soit 30,6% des rechutes ont été classées dans le groupe nouvelle tumeur primitive (NP) contre 69,4% de vraies récurrences (TR). Les délais de récurrence étaient de 94,5 mois (22,1-207,1) dans le groupe NP contre 77,3 mois (8,2-232,5) dans le groupe TR (p=0,09).

Les caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs initiales et des récidives sont résumées dans le Tableau 3.

	Tumeurs primitives	Récidives
<b>Taille tumorale</b>		
Taille moyenne (mm)	16,7	15,8
T < 2cm (%)	61,1	66,4
<b>Type histologique (%)</b>		
CCI	81,4	73,1
CLI ou mixte (CLI + CCI)	10,4	15,6
Autre tumeur épithéliale	8,2	3,7
Carcinome in situ isolé		5,9
<b>Grade histopronostique (%)</b>		
SBR I	19,4	13,5
SBR II	58,2	43,6
SBR III	16,5	26,2
<b>Emboles tumoraux (%)</b>	26,8	23,8
<b>Récepteurs hormonaux (%)</b>		
RE +	70,8	75,3
RP +	67,9	60,3
<b>Statut ganglionnaire (%)</b>		
N +	26,8	2,9
N + > 4 ganglions	5,2	0

**Tableau 3 : Caractéristiques anatomopathologiques**

*Les pourcentages de ce tableau sont calculés en tenant compte des données manquantes*

Onze (8,2%) patientes ont eu un curage de 2<sup>e</sup> intention ramenant en moyenne 5 ganglions. Ce curage était positif chez 4 de ces patientes.

## **5.2 Comparaison des deux groupes (M vs T)**

*Le traitement chirurgical de la récurrence a été conservateur (T) pour 41 patientes (30,6%) et radical (M) pour 93 patientes (69,4%).*

### **5.2.1.1 Caractéristiques des tumeurs initiales**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les paramètres cliniques et anatomopathologiques des tumeurs primitives.

Il n'existait pas non plus de différence significative entre les deux groupes concernant les traitements adjuvants (chimiothérapie, hormonothérapie et réalisation d'un complément de dose en radiothérapie).

### **5.2.1.2 Caractéristiques des récurrences**

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant la prescription d'un traitement adjuvant médical ou de radiothérapie.

La taille tumorale des récurrences était significativement plus élevée dans le groupe mastectomie totale. Les récurrences, dans ce groupe, étaient aussi plus fréquemment multifocales et de révélation clinique (Tableau 4).

Dans le groupe Tumorectomie, la proportion de tumeurs SBR1 était significativement plus élevée (Tableau 4).

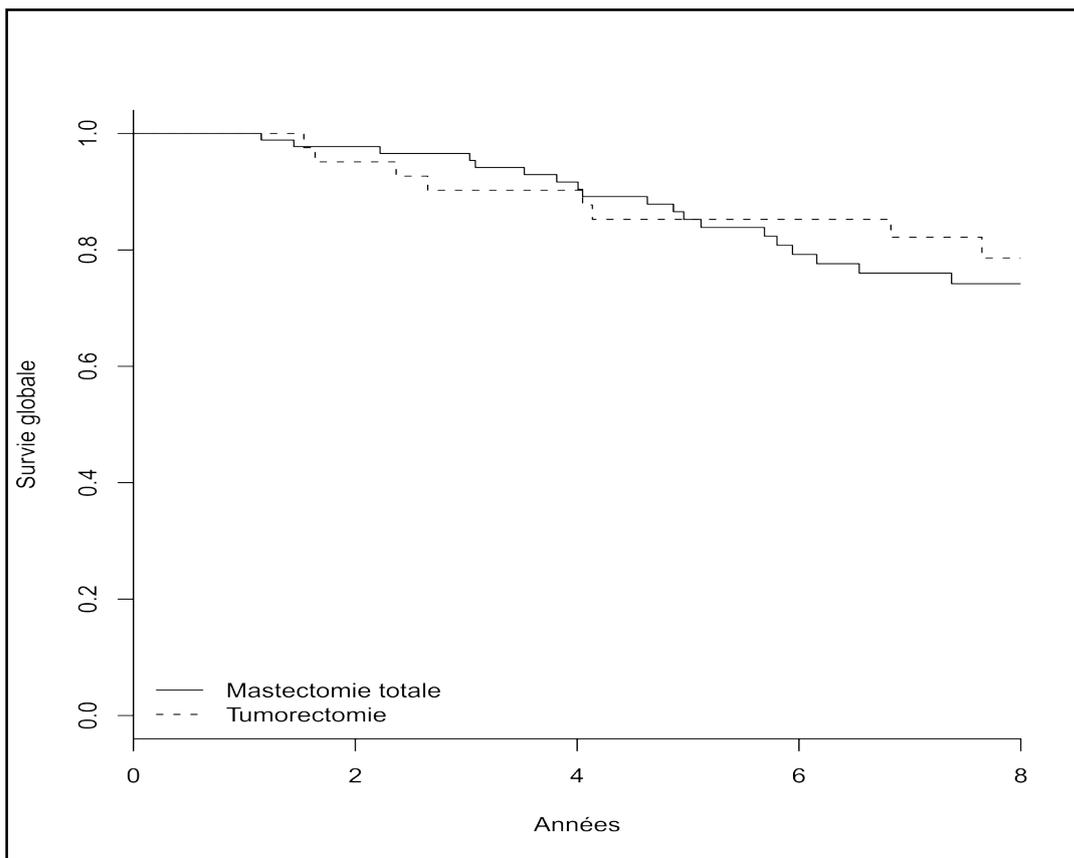
	<b>Mastectomie</b> n=93 (%)	<b>Tumorectomie</b> n=41 (%)	<b>p-value</b>
<b>Taille</b>			
< 20 mm	56 (60%)	33 (80%)	0,016
≥ 20 mm	32 (34%)	5 (12%)	
<b>SBR</b>			
1	8 (8,6%)	9 (22%)	0,02
2	38 (41%)	18 (43%)	
3	19 (20%)	9 (22%)	
<b>RH -</b>	12	4	0,896
<b>Emboles</b>	22	8	0,742
<b>Contingent CCIS</b>	58	15	0,007
<b>Marges infiltrantes</b>			
< 2 mm	5	3	0,781
≥ 2 mm	65	36	
<b>Multifocale</b>	38 (40%)	5 (12%)	0,002
<b>Atteinte cutanée</b>	7	3	0,753
<b>Mode de révélation</b>			
Clinique	58	15	0,01
Radiologique	35	26	
<b>Type de récurrence</b>			
Nouvelle primitive	26	15	0,426
Vraie récurrence	67	26	
<b>Délai de récurrence</b>			
< 5 ans	27	18	0,139
≥ 5 ans	66	23	

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des récurrences**

## 5.3 Survie globale après traitement de la récurrence

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types de chirurgies concernant la survie globale (Tableau 6).

### 5.3.1 Courbes de survie globale



**Figure 2 : Courbes de survie globale après traitement de la récurrence**

La survie globale à 5 ans était identique pour les deux traitements, 85,2% (IC 95%, 77,8-93,3) après mastectomie et de 85,2% (IC 95%, 75-96,9) après deuxième chirurgie conservatrice.

### 5.3.2 Facteurs pronostiques de survie globale

#### 5.3.2.1 Caractéristiques des tumeurs initiales

Certaines caractéristiques des tumeurs initiales ont été identifiées, en analyse univariée, comme des facteurs péjoratifs de survie globale après récurrence locale. Parmi elles, une taille tumorale  $\geq 20$  mm, la prise d'une hormonothérapie et la réalisation d'un complément de dose en radiothérapie (Tableau 5).

		RR	IC 95%		p-value
<b>Tumeur initiale</b>	<b>Age &lt; 40 ans</b>				
	$\geq 40$ ans	<b>0,55</b>	<b>0,28</b>	<b>1,08</b>	<b>0,08</b>
	<b>Taille &lt; 20 mm</b>				
	$\geq 20$ mm	<b>1,97</b>	<b>1,04</b>	<b>3,71</b>	<b>0,04</b>
	<b>Pas de ttt adjuvant</b>				
	Chimiothérapie	<b>0,99</b>	<b>0,45</b>	<b>2,19</b>	<b>0,98</b>
	Hormonothérapie	<b>3,63</b>	<b>1,24</b>	<b>10,65</b>	<b>0,02</b>
	Les deux	<b>0,85</b>	<b>0,11</b>	<b>6,31</b>	<b>0,87</b>
	<b>Pas de boost</b>				
	Boost	<b>2,06</b>	<b>1,08</b>	<b>3,94</b>	<b>0,03</b>
	<b>CCI</b>				
	CLI ou mixte	<b>0,90</b>	<b>0,32</b>	<b>2,54</b>	<b>0,84</b>
	Autre	<b>0,83</b>	<b>0,25</b>	<b>2,71</b>	<b>0,75</b>
	<b>Ménopause : non</b>				
	Oui	<b>0,87</b>	<b>0,45</b>	<b>1,68</b>	<b>0,68</b>
	<b>SBR 1</b>				
	2	<b>4,46</b>	<b>1,06</b>	<b>18,71</b>	<b>0,04</b>
	3	<b>2,48</b>	<b>0,48</b>	<b>12,83</b>	<b>0,28</b>
	<b>RH : non</b>				
	Oui	<b>0,53</b>	<b>0,24</b>	<b>1,15</b>	<b>0,11</b>
	<b>Emboles : non</b>				
	Oui	<b>1,70</b>	<b>0,89</b>	<b>3,25</b>	<b>0,11</b>
	<b>CCIS : non</b>				
	Oui	<b>0,98</b>	<b>0,49</b>	<b>1,93</b>	<b>0,94</b>
	<b>Marges &lt; 2 mm</b>				
	$\geq 2$ mm	<b>1,38</b>	<b>0,33</b>	<b>5,74</b>	<b>0,66</b>

**Tableau 5 : Caractéristiques des tumeurs initiales influençant la survie globale**

### 5.3.2.2 Caractéristiques des récurrences

		RR	IC 95%		p-value
<b>Récurrences</b>	<b>Mastectomie</b>				
	Tumorectomie	<b>0,74</b>	<b>0,37</b>	<b>1,48</b>	<b>0,39</b>
	<b>Taille &lt; 20 mm</b>				
	≥ 20 mm	2,23	1,15	4,33	<b>0,02</b>
	<b>SBR 1</b>				
	2	6,32	0,85	47,23	0,07
	3	6,18	0,78	48,94	0,08
	<b>RH : non</b>				
	Oui	1,23	0,47	3,26	0,67
	<b>Emboles : non</b>				
	Oui	2,34	1,23	4,43	<b>0,01</b>
	<b>CCIS : non</b>				
	Oui	0,74	0,39	1,40	0,35
	<b>Marges &lt; 2 mm</b>				
	≥ 2 mm	0,59	0,18	1,94	0,39
	<b>Pas de ttt adjuvant</b>				
	Chimiothérapie	2,29	0,86	6,12	0,10
	Hormonothérapie	1,17	0,55	2,49	0,68
	<b>Atteinte cutanée : non</b>				
	Oui	2,83	1,24	6,45	<b>0,01</b>
	<b>Révélation clinique</b>				
	Imagerie	0,41	0,20	0,85	<b>0,02</b>
	<b>Délai &lt; 5 ans</b>				
	≥ 5ans	1,03	0,54	1,97	0,93
	<b>Radiothérapie : non</b>				
	Oui	1,49	0,70	3,15	0,30
	<b>Nouvelle primitive</b>				
	Vraie récurrence	0,98	0,49	1,93	0,95
<b>Multifocale : non</b>					
Oui	2,57	1,36	4,82	<b>0,00</b>	

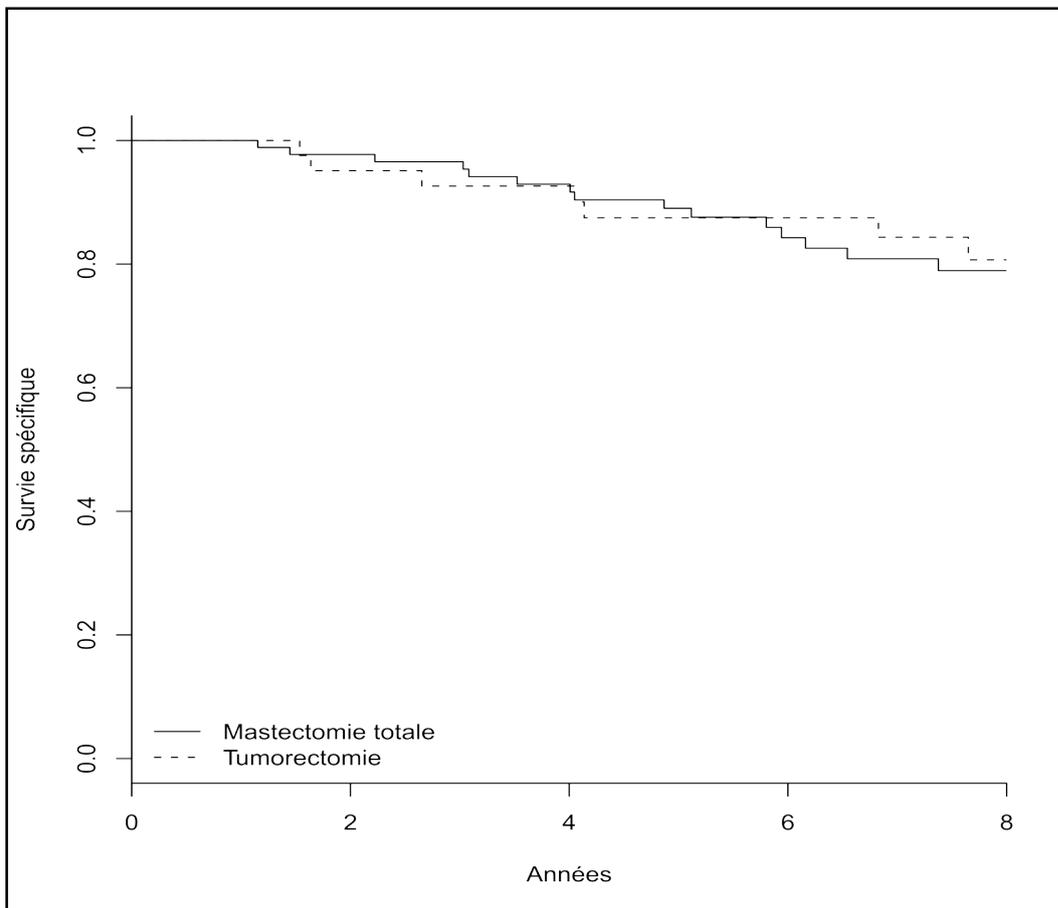
Tableau 6 : Caractéristiques des récurrences influençant la survie globale

Une taille tumorale  $\geq 20\text{mm}$ , la présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, le caractère multifocal de la tumeur, l'atteinte cutanée et la révélation clinique ont été retrouvés comme facteurs péjoratifs de survie globale en analyse univariée (Tableau 6).

## 5.4 Survie spécifique après traitement de la récurrence

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types de chirurgies concernant la survie spécifique (Tableau 7).

### 5.4.1 Courbes de survie spécifique



**Figure 3 : Courbes de survie spécifique après traitement de la récurrence**

La survie spécifique à 5 ans était de 89% (IC 95%, 82,5-96,1) dans le groupe Mastectomie et de 87,5% (IC 95%, 77,8-98,4) dans le groupe Tumorectomie.

## **5.4.2 Facteurs pronostiques de survie spécifique**

### **5.4.2.1 Caractéristiques des tumeurs initiales**

Aucune caractéristique des tumeurs initiales n'a été retrouvée comme facteur péjoratif de survie spécifique.

### **5.4.2.2 Caractéristiques des récurrences**

La présence d'embolies, le caractère multifocal et la révélation clinique de la récurrence ont été retrouvés comme facteurs pronostiques péjoratifs de survie spécifique en analyse univariée (Tableau 7).

		RR	IC 95%		p-value
<b>Récidives</b>	<b>Mastectomie</b>				
	<b>Tumorectomie</b>	<b>0,81</b>	<b>0,36</b>	<b>1,81</b>	<b>0,61</b>
	<b>Taille &lt; 20 mm</b>				
	≥ 20 mm	1,72	0,77	3,81	0,18
	<b>SBR 1</b>				
	2	3,89	0,51	29,95	0,19
	3	4,50	0,55	36,76	0,16
	<b>RH : non</b>				
	Oui	1,14	0,41	4,76	0,59
	<b>Emboles : non</b>				
	Oui	3,84	1,82	8,08	0,00
	<b>CCIS : non</b>				
	Oui	1,35	0,62	2,92	0,45
	<b>Marges &lt; 2 mm</b>				
	≥ 2 mm	0,43	0,13	1,44	0,17
	<b>Pas de ttt adjuvant</b>				
	Chimiothérapie	2,61	0,87	7,88	0,09
	Hormonothérapie	1,17	0,48	2,85	0,73
	Les deux	2,35	0,63	8,78	0,20
	<b>Atteinte cutanée : non</b>				
	Oui	2,08	0,72	6,01	0,18
	<b>Délai &lt; 5 ans</b>				
	≥ 5 ans	0,73	0,34	1,56	0,42
	<b>Révélation clinique</b>				
	Imagerie	0,33	0,13	0,81	0,02
	<b>Radiothérapie : non</b>				
	Oui	1,35	0,54	3,34	0,52
	<b>Nouvelle primitive</b>				
Vraie récidive	1,11	0,49	2,51	0,81	
<b>Multifocale : non</b>					
Oui	3,08	1,46	6,49	0,00	

Tableau 7 : Caractéristiques des récidives influençant la survie spécifique

## 5.5 Survie sans métastases après traitement de la récurrence

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types de chirurgies concernant la survie sans métastase (Tableau 8).

### 5.5.1 Courbes de survie sans métastase

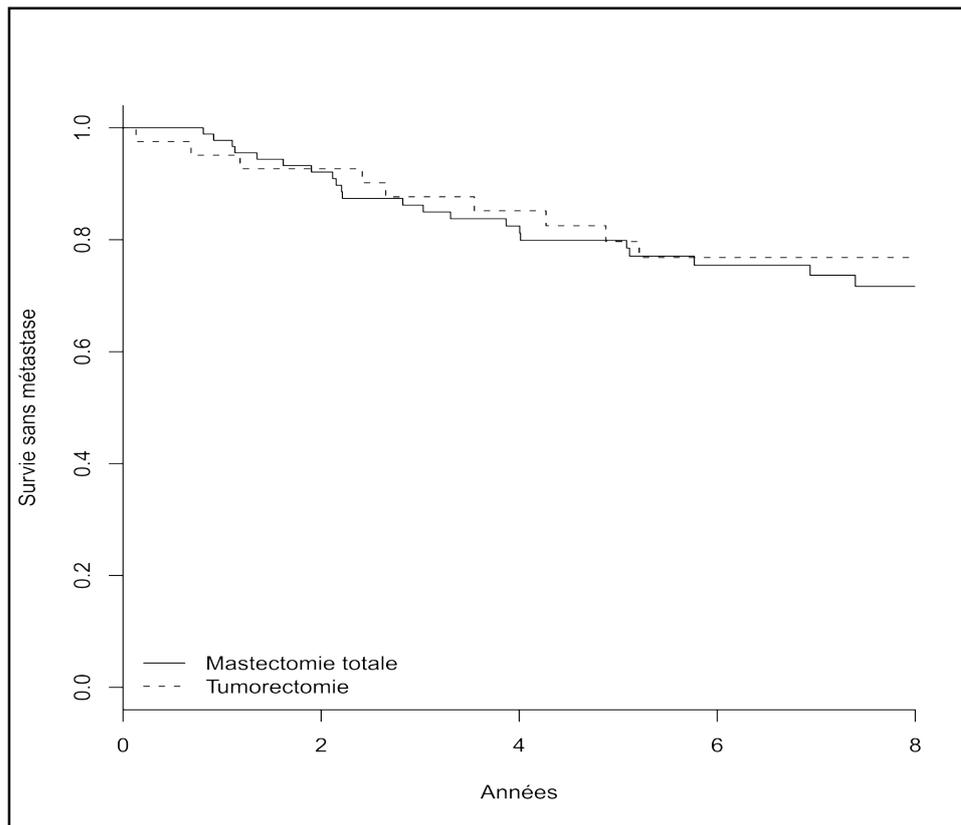


Figure 4 : Courbes de survie sans métastase après traitement de la récurrence

La survie sans métastase à 5 ans était de 79,9% (IC 95%, 71,8-88,9) dans le groupe Mastectomie et de 79,7% (IC 95%, 68-93,4) dans le groupe Tumorectomie.

### 5.5.2 Facteurs pronostiques de survie sans métastase

#### 5.5.2.1 Caractéristiques des tumeurs initiales

Aucune caractéristique des tumeurs initiales n'a été retrouvée comme facteur péjoratif de survie sans métastase.

### 5.5.2.2 Caractéristiques des récides

		RR	IC 95%		p-value
<b>Récides</b>	<b>Mastectomie</b>				
	Tumorectomie	<b>0,82</b>	<b>0,42</b>	<b>1,64</b>	<b>0,58</b>
	<b>Taille &lt; 20 mm</b>				
	≥ 20 mm	<b>1,94</b>	<b>0,99</b>	<b>3,79</b>	<b>0,05</b>
	<b>SBR 1</b>				
	2	<b>3,31</b>	<b>0,77</b>	<b>14,31</b>	<b>0,11</b>
	3	<b>2,24</b>	<b>0,46</b>	<b>10,85</b>	<b>0,32</b>
	<b>RH : non</b>				
	Oui	<b>0,89</b>	<b>0,36</b>	<b>2,18</b>	<b>0,80</b>
	<b>Emboles : non</b>				
	Oui	<b>2,16</b>	<b>1,13</b>	<b>4,13</b>	<b>0,02</b>
	<b>CCIS : non</b>				
	Oui	<b>1,00</b>	<b>0,53</b>	<b>1,91</b>	<b>1,00</b>
	<b>Marges &lt; 2 mm</b>				
	≥ 2 mm	<b>0,35</b>	<b>0,12</b>	<b>1,01</b>	<b>0,05</b>
	<b>Pas de ttt adjuvant</b>				
	Chimiothérapie	<b>1,82</b>	<b>0,65</b>	<b>5,12</b>	<b>0,25</b>
	Chimio + hormono	<b>3,19</b>	<b>1,20</b>	<b>8,44</b>	<b>0,02</b>
	<b>Atteinte cutanée : non</b>				
	Oui	<b>2,45</b>	<b>0,95</b>	<b>6,30</b>	<b>0,06</b>
	<b>Délai &lt; 5ans</b>				
	≥ 5 ans	<b>0,88</b>	<b>0,46</b>	<b>1,69</b>	<b>0,71</b>
	<b>Révélation clinique</b>				
	Imagerie	<b>0,38</b>	<b>0,19</b>	<b>0,79</b>	<b>0,01</b>
	<b>Radiothérapie : non</b>				
	Oui	<b>1,15</b>	<b>0,50</b>	<b>2,62</b>	<b>0,74</b>
<b>Nouvelle primitive</b>					
Vraie récide	<b>0,88</b>	<b>0,45</b>	<b>1,72</b>	<b>0,71</b>	
<b>Multifocale : non</b>					
Oui	<b>2,34</b>	<b>1,24</b>	<b>4,40</b>	<b>0,01</b>	

Tableau 8 : Caractéristiques des récides influençant la survie sans métastase

La présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, le caractère multifocal et la révélation clinique de la récurrence ont été retrouvés comme facteur péjoratif de survie sans métastase en analyse univariée. Un traitement adjuvant associant chimiothérapie et hormonothérapie était aussi identifié comme facteur de mauvais pronostic (Tableau 8).

## 5.6 Contrôle local après traitement de la récurrence

Le contrôle local était significativement moins bon dans le groupe Tumorectomie avec un risque relatif de rechute locale de 4,48 (IC 95%, 1,98-10,15,  $p=0,00$ ) par rapport au groupe Mastectomie (Tableau 9).

En effet, 25 patientes ont présenté une deuxième récurrence locale, 9 dans le groupe mastectomie totale (9,67%) et 16 dans le groupe Tumorectomie (39%). La reprise chirurgicale de cette nouvelle rechute a été possible dans tous les cas. Elle a été radicale pour 15 des 16 patientes du groupe Tumorectomie.

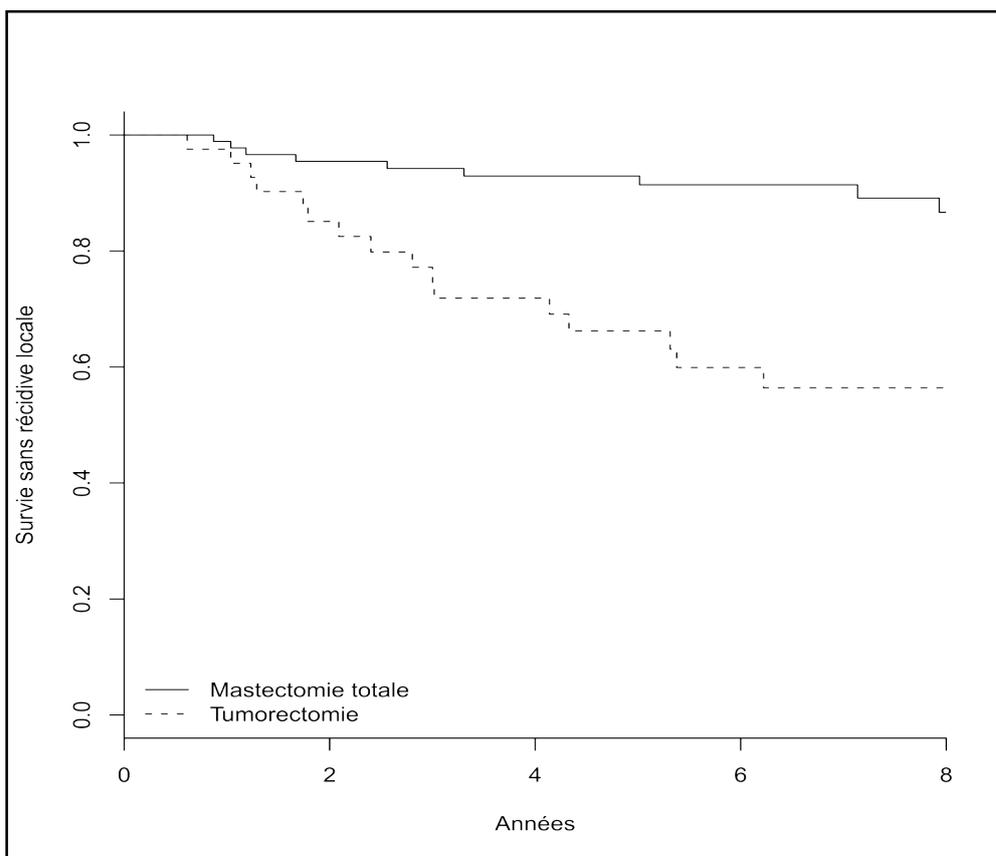
Dans le groupe Tumorectomie, une patiente a eu recours à une mastectomie secondaire pour un résultat esthétique non satisfaisant. **Le taux global de mastectomie secondaire après un deuxième traitement conservateur était donc de 39%.**

Globalement, 18,6% ( $n=25$ ) des patientes de l'étude ont conservé leur sein.

Les délais médians de deuxième rechute locale étaient comparables dans les deux groupes, 30,7 mois dans le groupe Mastectomie et 31,2 mois dans le groupe Tumorectomie.

### 5.6.1 Courbes de survie sans nouvelle récurrence locale

La survie sans récurrence locale à 5ans était de 92,9% (IC 95%, 87,6-98,6) dans le groupe Mastectomie contre 66,2% (IC 95%, 52,8-83,1) dans le groupe Tumorectomie.



**Figure 5 : Courbes de survie sans nouvelle récurrence locale**

## **5.6.2 Facteurs pronostiques de contrôle local**

### **5.6.2.1 Caractéristiques des tumeurs initiales**

Une marge latérale infiltrante > 2mm au moment du traitement initial était retrouvée comme facteur de bon pronostic local en analyse univariée (RR 0,30-IC 95%, 0,10-0,87, p=0,03).

### **5.6.2.2 Caractéristiques des récurrences**

La conservation du sein et la présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires étaient retrouvées comme facteurs péjoratifs de contrôle local en analyse univariée (Tableau 9).

		RR	IC 95%		p-value
<b>Récidives</b>	<b>Mastectomie</b>				
	Tumorectomie	<b>4,48</b>	<b>1,98</b>	<b>10,15</b>	<b>0,00</b>
	<b>Taille &lt; 20 mm</b>				
	≥ 20 mm	<b>1,20</b>	<b>0,51</b>	<b>2,79</b>	<b>0,68</b>
	<b>SBR 1</b>				
	2	<b>0,86</b>	<b>0,23</b>	<b>3,17</b>	<b>0,82</b>
	3	<b>1,28</b>	<b>0,33</b>	<b>4,94</b>	<b>0,72</b>
	<b>RH : non</b>				
	Oui	<b>3,20</b>	<b>0,43</b>	<b>23,98</b>	<b>0,26</b>
	<b>Emboles : non</b>				
	Oui	<b>3,01</b>	<b>1,37</b>	<b>6,65</b>	<b>0,01</b>
	<b>CCIS : non</b>				
	Oui	<b>0,77</b>	<b>0,35</b>	<b>1,68</b>	<b>0,51</b>
	<b>Pas de ttt adjuvant</b>				
	Chimiothérapie	<b>0,78</b>	<b>0,17</b>	<b>3,54</b>	<b>0,75</b>
	Hormonothérapie	<b>0,85</b>	<b>0,37</b>	<b>1,92</b>	<b>0,69</b>
	<b>Atteinte cutanée : non</b>				
	Oui	<b>2,03</b>	<b>0,61</b>	<b>6,80</b>	<b>0,25</b>
	<b>Délai &lt; 5 ans</b>				
	≥ 5ans	<b>0,60</b>	<b>0,27</b>	<b>1,31</b>	<b>0,20</b>
	<b>Révélation clinique</b>				
	Imagerie	<b>0,64</b>	<b>0,28</b>	<b>1,45</b>	<b>0,28</b>
	<b>Radiothérapie : non</b>				
	Oui	<b>0,92</b>	<b>0,32</b>	<b>2,69</b>	<b>0,88</b>
	<b>Nouvelle primitive</b>				
	Vraie récidive	<b>0,84</b>	<b>0,37</b>	<b>1,89</b>	<b>0,67</b>
<b>Multifocale : non</b>					
Oui	<b>0,75</b>	<b>0,30</b>	<b>1,89</b>	<b>0,54</b>	

Tableau 9 : Caractéristiques des récidives influençant le contrôle local

## 6 Discussion

Bien qu'équivalent en termes de survie à la mastectomie radicale modifiée, le traitement conservateur radiochirurgical est à l'origine d'un taux plus élevé de rechutes locales. La récurrence mammaire homolatérale est une situation clinique non exceptionnelle qu'il convient donc de mettre en lumière.

La rechute locale après traitement conservateur initial est le plus souvent isolée et accessible à la chirurgie, une mammectomie est proposée dans plus de 80% des cas.

Certaines équipes se sont intéressées au traitement chirurgical des récurrences mammaires avec dans l'idée de proposer une seconde chirurgie conservatrice en l'absence de facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques péjoratifs. Ces études sont peu nombreuses, hétérogènes et incluent un nombre limité de femmes, néanmoins elles vont servir de base pour la discussion de nos résultats (Tableau 2).

Aucun auteur n'a pu constater un impact négatif sur la survie d'un second traitement conservateur après une première rechute locale.

## **6.1 Survie globale après traitement de la récurrence**

*Dans notre étude, la survie globale à 5 ans était de 85,2% après les deux types de chirurgie, conservatrice et radicale.*

Ces résultats sont conformes aux données de la littérature avec des survies globales à 5 ans de 53 à 90,9% après mastectomie totale et de 70 à 90% après reprise partielle en fonction des séries (Tableaux 1 et 2).

Les pourcentages de survie à 5 ans les plus élevés pour les deux types de chirurgie, sont issus de l'étude de Komoike et al. Ils ont inclus 41 récurrences mammaires isolées après traitement conservateur initial, le traitement de la rechute a été radical pour 11 patientes et conservateur pour 30 patientes. Ces très bons chiffres de survie globale s'expliquent par les caractéristiques anatomopathologiques des récurrences dans cette série : la majorité des rechutes mesuraient moins de 1cm, étaient de bas grade histologique et ne présentaient pas d'embolies tumorales. De plus, 17% des récurrences étaient des carcinomes in situ [119]. Dans notre étude, seules 5,9% des récurrences étaient des carcinomes in situ.

### **6.1.1 Impact du type de chirurgie sur la survie globale**

*Dans notre étude, le choix du type de chirurgie n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale en analyse univariée.*

L'équivalence des deux traitements en termes de survie est retrouvée dans toutes les séries rétrospectives comparatives publiées à ce jour sauf une.

Komoike et al, en 2003, bien que sur un effectif total faible de 41 patientes, retrouvaient des taux de survie globale à 5 ans de 90,9% dans le groupe Mastectomie (n=11) contre 90% dans le groupe Tumorectomie (n=30). La proportion de tumeurs inférieures à 1cm était plus importante dans le groupe Tumorectomie [119].

Alpert et al, en 2005, ont publié une série avec un suivi médian de 13,8 ans après la récurrence. La survie à 10 ans était de 64,5% sans différence significative entre les deux types de chirurgie, 65,7% dans le groupe Mastectomie (n=116) contre 58% dans le groupe Tumorectomie (n=30). À noter que plus de 65% des patientes du groupe Mastectomie étaient éligibles d'un traitement conservateur au moment de la récurrence [124].

Dans l'étude de Salvadori et al, regroupant 197 récurrences locales, publiée en 1999, les taux de survie globale à 60 mois étaient respectivement de 70% dans le groupe Mastectomie (n=134) contre 85% dans le groupe Tumorectomie (n=57). Il existait cependant des différences non négligeables entre les deux groupes de traitement : les récurrences des patientes traitées par chirurgie radicale étaient de plus grande taille, plus souvent multifocales mais surtout, 45% d'entre elles étaient apparues moins de 4 ans après le premier traitement [138].

Seuls Chen et al, en 2008, décourageaient la pratique d'un second traitement conservateur au moment de la rechute locale. Il s'agissait d'une série rétrospective regroupant les données issues de 17 registres régionaux du cancer (1998-2004) et regroupant 747 récurrences locales avec 24% de seconds traitements conservateurs. Les survies à 5 et 10 ans donnaient un avantage significatif à la mastectomie, 78% contre 67% et 62% contre 57% (p=0,03). Dans un sous-groupe regroupant les tumeurs de bon pronostic (T1, RE+, N0, M0), cette différence n'était plus significative. La réalisation d'une mastectomie améliorait la survie en analyses uni et multivariée (HR 0,5, IC 95% 0,3-0,8). Cependant, cette étude incluait des patientes métastatiques au moment de la récurrence locale, ce qui la rend difficilement comparable aux autres publications et à notre étude n'incluant que des récurrences locales isolées qui constituent le premier événement évolutif de la maladie [164].

Cette étude a valu un droit de réponse à l'éditeur de l'American Journal of Surgery émanant de l'équipe de Milan (Gentilini et al). En effet, les groupes comparés dans cette série étaient différents, au regard des caractéristiques tumorales, de l'âge des patientes mais aussi de la prescription des traitements adjuvants. Les données manquantes concernant le statut hormonal étaient nombreuses avec exclusion de près d'un quart des patientes de chaque groupe [165].

Les taux de survie globale et de survie spécifique sont très proches dans notre étude, 85,2 contre 89% dans le groupe Mastectomie et 85,2 contre 87,5% dans le groupe Tumorectomie. Ces patientes, encore jeunes au moment du diagnostic (âge médian 49,8 ans) décèdent de leur cancer dans la majorité des cas.

La survie après traitement de la récurrence est suffisamment longue pour porter un regard attentif sur la qualité de vie de ces patientes, le choix du traitement chirurgical en est un facteur déterminant.

### **6.1.2 Facteurs pronostiques de la survie globale**

*Dans notre étude, les facteurs pronostiques de survie globale et de survie spécifique après traitement de la récurrence étaient sensiblement les mêmes. Ils étaient liés, pour la plupart, à l'étendue de la récurrence locale : taille tumorale > 2cm, mode de révélation clinique, atteinte cutanée et caractère multifocal. S'y ajoutait la présence d'emboles tumorales.*

Le degré d'extension de la rechute locale était habituellement décrit dans la littérature comme un facteur pronostique péjoratif de contrôle local et locorégional plus que de survie [118, 120, 155].

La présence d'emboles vasculaires ou lymphatiques avait également un impact négatif sur la survie globale dans la série de Botteri et al qui ne regroupait que des seconds traitements conservateurs [149].

## 6.2 Contrôle local après traitement de la récurrence

*Dans notre série, le contrôle local était moins bon dans le groupe Tumorectomie. La survie sans rechute locale à 5 ans était de 92,9% dans le groupe Mastectomie contre 66,2% dans le groupe second traitement conservateur avec un risque relatif de récurrence locale après reprise partielle de 4,48 (IC 1,98-10,15,  $p=0$ ). En effet, 39% des patientes ont présenté une 2<sup>e</sup> récurrence locale dans le groupe Tumorectomie contre 9,6% dans le groupe Mastectomie. Les délais médians de deuxième récurrence étaient comparables dans les deux groupes, aux alentours de 30 mois.*

Ces résultats sont conformes aux données de la littérature.

### 6.2.1 Récurrence locale après second traitement conservateur

Kurtz et al, dans une étude rétrospective parue en 1991 et regroupant 50 reprises partielles après récurrence mammaire isolée, décrivent 32% de deuxième récurrence locale soit un contrôle local de 62% à 5 ans. En analyse multivariée, les marges chirurgicales et le délai de récurrence étaient identifiés comme facteurs pronostiques du contrôle local. En effet, le contrôle local à 5 ans était de 92% contre 49% selon que le délai de récurrence était supérieur ou inférieur à 5 ans, et de 73% contre 36% selon que les marges chirurgicales étaient saines ou non [157].

Gentilini et al, dans une série parue en 2007 et regroupant 161 récurrences locales traitées par chirurgie conservatrice retrouvaient 31,4% de deuxième rechute à 5 ans. La taille tumorale et le délai de récurrence étaient des facteurs pronostiques en analyse multivariée. En effet, le taux de rechute mammaire à 5 ans n'était plus que de 12,8% si l'on étudiait les tumeurs de moins de 2cm ayant récidivées après plus de 2 ans [155].

Pour Komoike, le taux de récurrence locale après reprise partielle était de 30%. L'âge < 35 ans au moment du diagnostic initial, une histoire familiale de cancer du sein et l'absence de traitement médical adjuvant étaient retrouvés comme facteurs pronostiques péjoratifs de contrôle local [119].

Dans une étude rétrospective portant sur la prise en charge de 57 récurrences locales isolées, Deniaud-Alexandre et al retrouvaient des taux de contrôle tumoral local à 5 et 10 ans de respectivement 68 +/- 7,6% et 55 +/- 10,2%. Après traitement chirurgical conservateur de la rechute mammaire isolée, le taux de contrôle local à 5 ans était de 29% contre 70% en cas de mastectomie. Après analyse multifactorielle, seul le traitement chirurgical de rattrapage avait une influence statistiquement significative sur le taux de contrôle local (RR 2,79, IC 95% 0,42, p=0,04) [152].

*Dans notre série, seule la présence d'embolies tumorales (RR 3,01, IC 95% 1,37-6,65, p=0,01) était retrouvée comme facteur pronostique péjoratif de contrôle local en analyse univariée en plus de la conservation du sein.*

## 6.2.2 Traitement de la nouvelle récurrence

*Dans notre série, toutes les nouvelles rechutes (16) du groupe Tumorectomie ont pu être reprises chirurgicalement. La reprise chirurgicale a été radicale pour 15 d'entre elles.*

La reprise chirurgicale des rechutes locales après un second traitement conservateur est le plus souvent possible [119, 124, 156].

Il existe cependant quelques cas de maladie incontrôlable localement (ULD pour Uncontrolled Local Disease) dont le pronostic est sombre. C'est le sujet qu'ont choisi Dalberg et al pour deux études parues respectivement en 1998 et 2003 [149, 151].

Dans la série parue en 1998, Dalberg et al ont étudié 79 récurrences locales après traitement conservateur. Le traitement chirurgical de ces récurrences a été radical pour 65 patientes et conservateur pour 14 patientes. L'incidence des ULD à 5 ans était de 24%. Les patientes traitées de façon conservatrice avaient 4 fois plus de risque de développer une ULD ( $p=0,0001$ ). Le pronostic des ULD était sombre avec 78% de décès par maladie métastatique disséminée contre 10% en l'absence d'ULD. Le taux de radiothérapie adjuvante au moment du traitement conservateur initial était seulement de 79%. Les taux d'ULD étaient de 1% en cas de radiothérapie initiale contre 4% en l'absence de celle-ci mais cette différence n'était pas significative [151].

L'étude parue en 2003 portait sur 307 récurrences locales. Dans le groupe Mastectomie ( $n=209$ ), 10% des patientes ont développé une ULD contre 16% dans le groupe Tumorectomie ( $n=62$ ), cette différence à 5 ans n'était pas significative. Le taux d'ULD s'élevait à 32% à 5 ans en l'absence de chirurgie de rattrapage. La survie globale à 5 ans chez les patientes contrôlées chirurgicalement était de 78% contre 21% en cas d'ULD. Les 5 facteurs de risques significatifs d'ULD identifiés en analyse multivariée étaient l'absence de chirurgie au moment de la récurrence locale, l'existence d'une évolution métastatique concomitante, un envahissement ganglionnaire au moment du traitement initial, l'absence de prescription de traitement médical adjuvant et le délai de récurrence  $< 3$  ans [166].

### 6.2.3 Irradiation partielle du sein

Le bénéfice de la radiothérapie conventionnelle (sein + complément de dose sur le lit tumoral) en termes de contrôle local après une première chirurgie conservatrice n'est plus à démontrer [74].

Les taux de rechute locale à 5 ans après un deuxième traitement conservateur varient de 6 à 50% dans la littérature avec une moyenne de 30% (Tableau 2), ces chiffres rappellent les taux de récurrence mammaire observés en l'absence de radiothérapie adjuvante au moment du traitement initial.

Forts de cette constatation, certains auteurs ont proposé une irradiation partielle du sein (lit tumoral) après la seconde chirurgie conservatrice. Plusieurs modalités d'irradiation ont été décrites dans cette indication (Tableau 12).

	<b>Deutsch [160]</b>	<b>Maulard [167]</b>		<b>Resch [162]</b>		<b>Hannoun-Levi [161]</b>	
Patientes (n)	39	15	23	9	8	24	45
1 <sup>er</sup> traitement	T+RTE	T+RTE ou RTE		T+RTE		T+RTE	
Dose initiale (Gy)	50+10	45+20		50+10		50+10	
Traitement récurrence	T+RTE	T+CU (BDD)	CU (BDD)	T+CU (PDR)	T+RTE+ CU(PDR)	T+CU (BDD)	
Dose récurrence (Gy)	50	30	30 x 2	60	19,5+26,6	30	46
2 <sup>e</sup> récurrence (%)	20,5	26,6	17,4	0	29,4	43,8	5,3
Survie globale à 5 ans (%)	77,9	61	50			95,1	97,2
Séquelles tardives Grade 2-3 (%)	0	13	15	0	0	7	11

**Tableau 12 : Second traitement conservateur radiochirurgical**

T=tumorectomie, RTE=radiothérapie externe, CU=curiethérapie, BDD=bas débit de dose, PDR=débit pulsé

Dans l'étude de Hannoun-Levi et al, parue en 2004, onze des 69 patientes avaient présenté une 2<sup>e</sup> récurrence après un délai médian de 24,3 mois soit une survie sans récurrence locale à 5 ans de 77,4%. La survie sans récurrence locale à 5 ans était de 85.5% contre 74.7% quand les doses délivrées en curiethérapie étaient respectivement de 50Gy et plus ou moins de 50Gy ( $p=0,095$ ) et le risque relatif de seconde récurrence était de 3,8 quand le délai de rechute était  $<$  à 36 mois (CI 1,1-12,5%,  $p=0,03$ ). La tolérance immédiate du traitement avait été bonne pour toutes les patientes cependant 22% d'entre elles avaient présenté des toxicités tardives de Grade 2 et 3. Le taux de complications de Grades 2 et 3 était significativement augmentés quand la dose cumulée des deux irradiations était de 100Gy ou plus (4% vs 32.5%,  $p=0,005$ ) et quand la dose de curiethérapie était de 46Gy ou plus (13,6 vs 36%,  $p=0,007$ ) [161].

Il est difficile de conclure sur les bénéfices éventuels d'une radiothérapie partielle du sein dans cette indication. Les études sont peu nombreuses et incluent un nombre limité de patientes. Il n'existe pas d'étude comparant les reprises conservatrices avec et sans radiothérapie partielle adjuvante. Il est probable que cette attitude ne reste réservée qu'à des cas particuliers, après information éclairée et chez des patientes refusant l'amputation du sein.

L'irradiation partielle du sein reste une question débattue en ce qui concerne le traitement conservateur initial des cancers du sein. Elle peut être réalisée par plusieurs techniques : curiethérapie interstitielle ou endocavitaire, RTE conformationnelle ou par modulation d'intensité [168].

Les études publiées les plus anciennes ont plus de 12 ans de recul et montrent un taux de contrôle local très élevé chez des patientes bien sélectionnées. Un essai de phase III est en cours aux USA, mais en France l'irradiation partielle du sein n'est actuellement pas proposée en dehors d'un essai thérapeutique.

Une autre technique de radiothérapie partielle per-opératoire est en cours d'évaluation (Intrabeam®). Les premiers résultats à 5 ans sont parus en juin 2010 dans le Lancet sous la forme d'une étude prospective randomisée de phase III : TARGIT-A. Une dose unique de 20Gy est délivrée en périphérie du lit opératoire (20 à 35 minutes de traitement). Cette technique nécessite la réalisation d'un examen extemporané pour sélectionner les patientes pouvant recevoir le traitement, mais malgré cela, 14% des patientes ont nécessité une RTE complémentaire suite à l'analyse anatomopathologique définitive. Les résultats préliminaires montrent un contrôle local équivalent à la RTE conventionnelle avec un peu moins de toxicités sévères. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car le suivi de ces patientes est trop court pour conclure en termes de récurrence locale et de complications tardives de la radiothérapie [169].

#### **6.2.4 Récurrence locale après mastectomie de sauvetage**

L'échec du contrôle local en cas de mastectomie totale est observé chez 4 à 37% des patientes en fonction des séries (Tableau 1).

La réalisation d'une mastectomie totale ne fait pas disparaître le risque de rechute locale, ce sont certainement les cas les plus graves.

### 6.3 Survie sans métastase après traitement de la récurrence

*Dans notre étude, la survie sans métastase à 5 ans était de 79,9% dans le groupe Mastectomie contre 79,7% dans le groupe Tumorectomie.*

Ces données sont retrouvées dans la littérature avec des taux de survie sans récurrence à distance de 70 à 80% après Mastectomie contre 83% après Tumorectomie [119, 152].

*Dans notre série, le choix du traitement chirurgical au moment de la récurrence n'avait pas d'impact significatif sur la survie sans métastase.*

*Étaient identifiés comme facteurs pronostiques péjoratifs de survie sans métastases, la présence d'embolies tumorales, le caractère multifocal et la révélation clinique de la récurrence locale. Aucune caractéristique des tumeurs initiales n'a été retrouvée comme facteur péjoratif de survie sans métastase.*

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements, en termes de survie sans métastase, dans la plupart des séries [119, 124].

Cependant, dans la série de Salvadori et al, le risque métastatique était très différent dans les deux groupes, 47% après mastectomie et 20% après reprise partielle. Les deux groupes étaient peu comparables dans cette étude [138].

Dans la série de Deniaud-Alexandre et al, la présence d'embolies tumorales intravasculaires au moment de la rechute locale était le seul facteur péjoratif de survie sans métastase en analyse multivariée ( $p=0,0052$ , RR 2,78, IC 95%=0,37). Une deuxième rechute locale n'augmentait pas le risque métastatique à 5 ans, 11% en cas de 2<sup>e</sup> rechute contre 7% en l'absence de 2<sup>e</sup> rechute ( $p=0,8$ ) [152].

## 6.4 Délai de récurrence

*Le délai médian d'apparition de la récurrence était de 84,2 mois (8-232) dans notre série.*

*La rechute mammaire précoce n'était un facteur pronostique péjoratif ni de survie ni de contrôle local ou à distance dans notre étude.*

Dans la littérature, le délai d'apparition de la récurrence mammaire était pourtant le facteur pronostique de survie globale le plus fréquemment rapporté [83, 117, 118, 122, 125, 149].

On note que le délai médian de récurrence était plus court (environ 40 mois) dans la plupart des séries [119, 124, 149, 155].

Dans la série de Deniaud-Alexandre, le délai médian de rechute était de 84 mois, proche de celui observé dans notre travail. Ils ne retrouvaient pas non plus d'impact significatif du délai sur le pronostic de la rechute [152].

## 6.5 Nouvelles tumeurs primitives et vraies récurrences

De nombreux auteurs différencient la rechute locale en fonction du site de récurrence, dans le lit de tumorectomie ou en dehors de celui-ci. La rechute à distance du premier site opératoire correspondrait à un nouveau cancer. Son pronostic en termes de survie ou de contrôle local et à distance serait plus favorable qu'une vraie rechute dans le lit de tumorectomie et de même histologie que la tumeur initiale [118, 122, 130, 132-135].

*Dans notre étude, les vraies rechutes (TR pour True Recurrence) étaient plus nombreuses que les nouvelles tumeurs primitives (NP pour New Primitive), respectivement 69,4 et 30,6%.*

*Les délais de rechute locale étaient de 94,5 mois en cas de NP contre 77,3 mois en cas de TR ( $p=0,09$ ). Le type de récurrence n'avait pas d'impact pronostique en termes de survie ou de rechute dans notre travail.*

Ces proportions étaient retrouvées dans la plupart des études avec 60 à 80% de TR contre 20 à 40% de NP. Les délais de récurrence étaient significativement plus longs en cas de nouvelle tumeur [132-135].

Dans la série de Deniaud-Alexandre, la répartition des récurrences en NP et TR ainsi que leurs délais médians d'apparition respectifs étaient en contradiction avec la littérature. En effet, ils observaient plus de NP que de TR (55 vs 45%) et les délais moyens de rechute locale étaient plus longs pour les TR (92,2 mois contre 84,2 mois,  $p=0,6$ ). Ils ne retrouvaient aucune différence significative de survie globale, sans récurrence locale ou à distance en fonction du site de la récurrence [152].

Pour Dalberg et al en 1998, ni le délai de récurrence, ni le type de rechute (NP ou TR) n'avait d'effet sur la survenue d'une maladie localement incontrôlable [151].

Le classement des tumeurs en NP et TR est basé, dans la plupart des séries dont la nôtre, sur des critères cliniques (localisation, délai de récurrence) et anatomopathologiques. Bien qu'imprécis, ce système reste simple et accessible en pratique clinique quotidienne. Des systèmes plus précis, basés sur la génétique des tumeurs sont en cours d'étude, notamment la cartographie des points de cassure de l'ADN dans les cellules tumorales. Ils permettront peut être de classer les tumeurs avec plus de certitude et ainsi d'estimer au mieux le pronostic de certaines récurrences [170].

## 6.6 Les limites de l'étude

**Notre étude est une étude rétrospective d'observation**, nous avons de ce fait des données manquantes qu'il nous a été impossible de récupérer.

**Il s'agit d'une étude monocentrique**, l'effectif est ainsi limité mais comparable aux séries publiées dans la littérature. On ne peut pas généraliser les résultats de ce travail à l'échelle d'une population car ils sont spécifiques d'un établissement de santé.

**La période étudiée est ancienne**, les modalités du traitement initial ont toutes évolué depuis 1996 avec un impact non négligeable sur la survie :

- *Chirurgie* : généralisation de la procédure sentinelle et développement de l'oncoplastie
- *Radiothérapie* : validation et généralisation du « boost »
- *Hormonothérapie* : prescription des anti-aromatases chez les patientes ménopausées
- *Chimiothérapie* : association dès que possible avec les thérapies ciblées anti-HER2

Cependant, l'ancienneté de cette série nous permet d'avoir un suivi médian de presque 8 ans.

**Il existait des différences statistiquement significatives entre les deux groupes (M vs T).**

Ces différences portaient sur la taille, le caractère multifocal et le mode de révélation clinique de la récurrence qui étaient plus élevés dans le groupe Mastectomie. Ces données restent cependant cohérentes avec les critères habituels d'éligibilité au traitement conservateur, en effet, le choix du type de chirurgie au moment de la récurrence était à l'appréciation du chirurgien dans notre étude.

## 7 Conclusion

La récurrence mammaire après traitement conservateur radiochirurgical initial est une situation clinique non exceptionnelle. Le traitement chirurgical de cette récurrence locale reste classiquement la mastectomie même si aucune étude n'a pu mettre en évidence de différence en termes de survie entre mastectomie totale de rattrapage et second traitement conservateur.

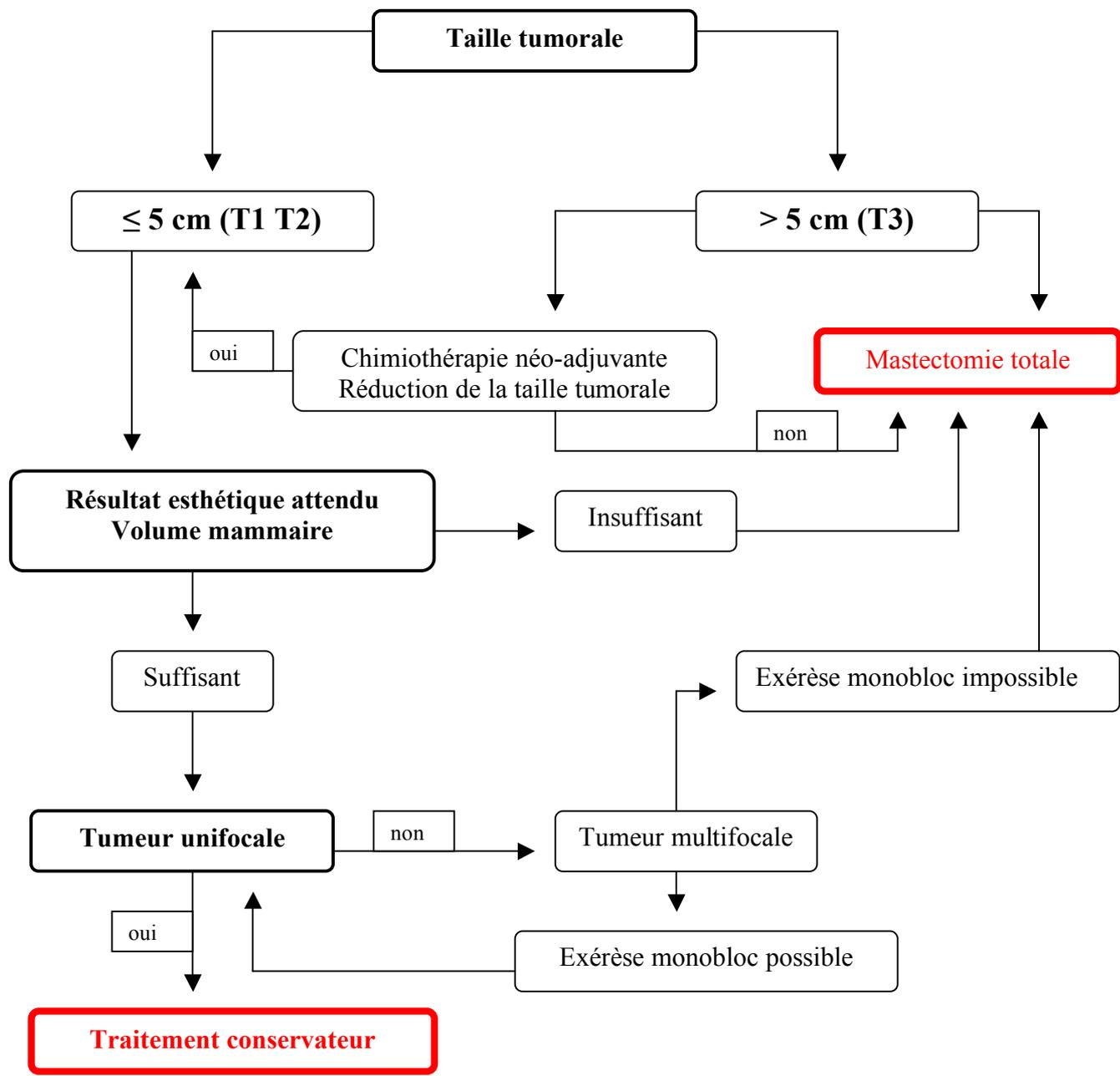
Dans notre étude et conformément à la littérature, les survies globale, spécifique et sans métastase étaient équivalentes pour les deux types de chirurgies de rattrapage, radicale et conservatrice. Le contrôle local était cependant moins bon après reprise partielle de la récurrence, avec 30% de nouvelles récurrences locales.

L'extension locale de la tumeur, son caractère multifocal ainsi que la présence d'embolies tumorales étaient identifiés comme des facteurs pronostiques péjoratifs de survies globale, spécifique et sans métastase après traitement de la récurrence. Seules, la conservation du sein et la présence d'embolies tumorales étaient considérées comme des facteurs de risque de nouvelle récurrence locale dans notre étude.

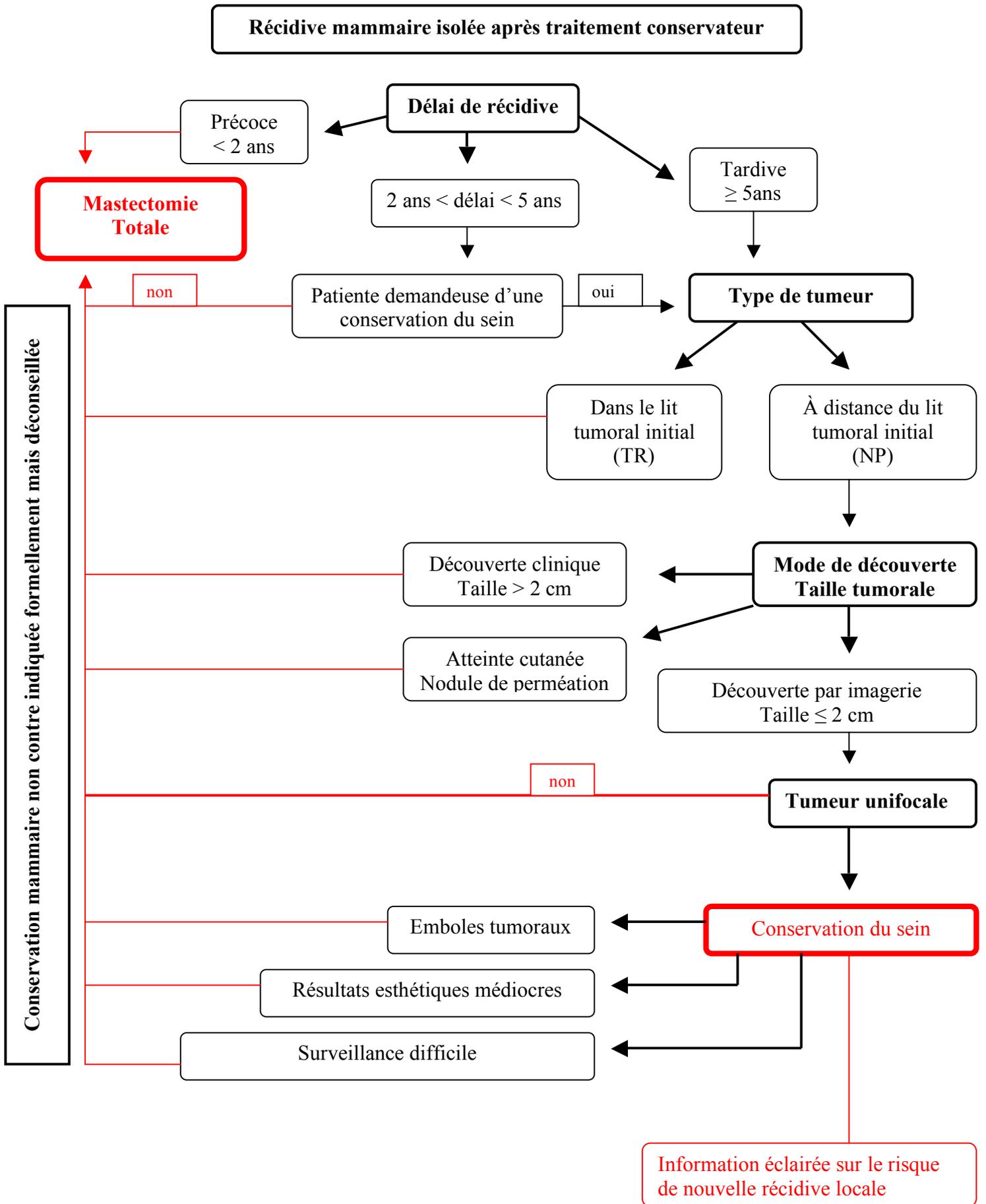
Bien que très fréquemment mis en cause dans la littérature, le délai de récurrence ainsi que le type de rechute (vraie récurrence ou nouvelle tumeur primitive) n'avaient pas d'impact sur les différentes survies dans notre population.

Le choix du type de chirurgie au moment de la récurrence locale n'affectant pas la survie, un traitement conservateur itératif semble pouvoir être proposé à des patientes demandeuses et informées du risque de nouvelle récurrence locale. La sélection des patientes doit être stricte, réservant ce type de traitement aux récurrences de bon pronostic local (récurrences unifocales tardives, de petite taille, sans embolies tumorales ni atteinte cutanée et survenant à distance du lit opératoire initial).

**Carcinome mammaire infiltrant non inflammatoire  
Choix du traitement chirurgical initial**



**Figure 6 :** Arbre décisionnel pour le choix du traitement chirurgical initial



**Figure 7 : Arbre décisionnel pour le choix du traitement chirurgical initial**

## 8 Bibliographie

- 1 BRETTE J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. Cancer du sein, Elsevier Masson 2007.
- 2 JOYEUX H., ARNAL B. Comment enrayer "l'épidémie" des cancers du sein et des récidives ?, Edition François Xavier de Guibert 2009.
- 3 TARDIVON A., MALHAIRE C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie, Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34-8000-A-40.
- 4 FOURNIER A., BERRINO F., CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study, Breast Cancer Res Treat, 2008, vol. 107, n° 1, 103-111.
- 5 [WWW.HAS-SANTE.FR](http://WWW.HAS-SANTE.FR). Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation.: 2004.
- 6 [WWW.HAS-SANTE.FR](http://WWW.HAS-SANTE.FR). Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
- 7 [WWW.CANCER-SEIN.NET](http://WWW.CANCER-SEIN.NET).
- 8 MAKKE S.L.: Facteurs histopronostiques de récurrence des tumeurs phyllodes du sein : une étude rétrospective à propos de 120 cas. Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Médecine Nancy 2008.
- 9 [WWW.ONCOLOR.ORG](http://WWW.ONCOLOR.ORG).
- 10 BERG J.W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma, Cancer, 1955, vol. 8, n° 4, 776-778.
- 11 KAPTEIJN B.A., NIEWEG O.E., PETERSEN J.L., RUTGERS E.J., HART A.A., VAN DONGEN J.A., KROON B.B. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer, Eur J Surg Oncol, 1998, vol. 24, n° 5, 427-430.
- 12 [WWW.INVS.SANTE.FR](http://WWW.INVS.SANTE.FR).
- 13 BOURGUET P., HITZEL A., HOUVENAEGHEL G., VINATIER D., BOSQUET L., BONICHON F., CORONE C., GIARD-LEFEVRE S., MORETT J.L., TOUBOUL E. [Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus], Bull Cancer, 2006, vol. 93, n° 4, 385-390.
- 14 GROHEUX D., MORETTI J.L., GIACCHETTI S., HINDIE E., TEYTON P., CUVIER C., BOUSQUET G., MISSET J.L., BOIN C., ESPIE M. [PET/CT in breast cancer: an update], Bull Cancer, 2009, vol. 96, n° 11, 1053-1070.

- 15 TARDIVON A., EL KHOURY C., MEUNIER M., THIBAUT F. Imagerie interventionnelle en pathologie mammaire, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)* 2004, vol. 34-810-B-10.
- 16 HALSTED W.S. The results of radical operations for the cure of carcinomas of the breast, *Ann Surg*, 1907, vol. 46, 1-10.
- 17 PATEY D.H., DYSON W.H. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed, *Br J Cancer*, 1948, vol. 2, 7-13.
- 18 MADDEN J.L., KANDALAFT S., BOURQUE R. Modified radical mastectomy, *Ann Surg*, 1972, vol. 175, 624-627.
- 19 CLOUGH K.B., HEITZ D., SALMON R.J. Chirurgie locorégionale des cancers du sein, *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2003, vol. Techniques chirurgicales - Gynécologie, n° 41-970.
- 20 HASAN Y., KIM L., MARTINEZ A., VICINI F., YAN D. Image guidance in external beam accelerated partial breast irradiation: comparison of surrogates for the lumpectomy cavity, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 70, n° 2, 619-625.
- 21 GARNIER J.M., HAMY A., CLASSE J.M., LABORDE O., SAGOT P., LOPES P., BOOG G., DRIANNO J.C., GUILLARD Y. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1993, vol. 22, n° 3, 237-242.
- 22 PEZNER R.D., PATTERSON M.P., HILL L.R., LIPSETT J.A., DESAI K.R., VORA N., WONG J.Y., LUK K.H. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, vol. 12, n° 12, 2079-2083.
- 23 RAABE N.K., KAARESEN R., FOSSAA S.D. Hospital-related differences in breast cancer management. Analysis of an unselected population-based series of 1353 radically operated patients, *Breast Cancer Res Treat*, 1997, vol. 43, n° 3, 225-235.
- 24 KUEHN T., KLAUSS W., DARSOW M., REGELE S., FLOCK F., MAITERTH C., DAHLBENDER R., WENDT I., KREIENBERG R. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors, *Breast Cancer Res Treat*, 2000, vol. 64, n° 3, 275-286.
- 25 CABANAS R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma, *Cancer*, 1977, vol. 39, n° 2, 456-466.
- 26 MORTON D.L., WEN D.R., WONG J.H., ECONOMOU J.S., CAGLE L.A., STORM F.K., FOSHAG L.J., COCHRAN A.J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, *Arch Surg*, 1992, vol. 127, n° 4, 392-399.
- 27 GIULIANO A.E., KIRGAN D.M., GUENTHER J.M., MORTON D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*, 1994, vol. 220, n° 3, 391-398; discussion 398-401.

- 28 RODIER J.F., ROUTIOT T., MIGNOTTE H., JANSER J.C., BREMOND A., BARLIER C., GHNASSIA J.P., TREILLEUX I., CHASSAGNE C., VELTEN M. [Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases], *Chirurgie*, 1998, vol. 123, n° 3, 239-246.
- 29 NAMER M., GLIGOROV J., LUPORSI E., AL: Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique, *ONCOLOGIE*, 2005, p 342-379
- 30 PUYGRENIER M.: Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein : expérience du Centre Alexis Vautrin. Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Médecine Nancy 2006.
- 31 TAMAKI Y., AKIYAMA F., IWASE T., KANEKO T., TSUDA H., SATO K., UEDA S., MANO M., MASUDA N., TAKEDA M., TSUJIMOTO M., YOSHIDOME K., INAJI H., NAKAJIMA H., KOMOIKE Y., KATAOKA T.R., NAKAMURA S., SUZUKI K., TSUGAWA K., WAKASA K., OKINO T., KATO Y., NOGUCHI S., MATSUURA N. 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*, 2009, vol. 15, n° 8, 2879-2884.
- 32 FOURQUET A., KIROVA Y., BOLLET M.A., TOURNAT H., DENDALE R., CAMPANA F. [Meta-analyses of the effects of radiotherapy in breast cancer: the ultimate evidence?], *Cancer Radiother*, 2008, vol. 12, n° 6-7, 554-558.
- 33 MAZERON J.J., MAUGIS A., BARRET C., MORNEX F. Techniques d'irradiation des cancers : La radiothérapie conformationnelle. Paris, 2005.
- 34 PUNGLIA R.S., SAITO A.M., NEVILLE B.A., EARLE C.C., WEEKS J.C. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis, *BMJ*, 2010, vol. 340, c845.
- 35 EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet*, 2005, vol. 365, n° 9472, 1687-1717.
- 36 JOENSUU H., BONO P., KATAJA V. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatment of breast cancer : final results of the FinHer Trial, *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, 5685-5692.
- 37 PICCART-GEBHART M.J., PROCTER M., LEYLAND-JONES B., GOLDBIRSHCH A., UNTCH M., SMITH I., GIANNI L., BASELGA J., BELL R., JACKISCH C., CAMERON D., DOWSETT M., BARRIOS C.H., STEGER G., HUANG C.S., ANDERSSON M., INBAR M., LICHINITSER M., LANG I., NITZ U., IWATA H., THOMSEN C., LOHRISCH C., SUTER T.M., RUSCHOFF J., SUTO T., GREATOREX V., WARD C., STRAEHLE C., MCFADDEN E., DOLCI M.S., GELBER R.D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer, *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, n° 16, 1659-1672.

- 38 ROMOND E.H., PEREZ E.A., BRYANT J., SUMAN V.J., GEYER C.E., JR., DAVIDSON N.E., TAN-CHIU E., MARTINO S., PAIK S., KAUFMAN P.A., SWAIN S.M., PISANSKY T.M., FEHRENBACHER L., KUTTEH L.A., VOGEL V.G., VISSCHER D.W., YOTHERS G., JENKINS R.B., BROWN A.M., DAKHIL S.R., MAMOUNAS E.P., LINGLE W.L., KLEIN P.M., INGLE J.N., WOLMARK N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer, *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, n° 16, 1673-1684.
- 39 SLAMON D., EIERMANN W., ROBERT N. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study, San Antonio Breast Cancer Symposium, 2009, vol. abstr 62.
- 40 SMITH I., PROCTER M., GELBER R.D., GUILLAUME S., FEYEREISLOVA A., DOWSETT M., GOLDBIRSCHE A., UNTCH M., MARIANI G., BASELGA J., KAUFMANN M., CAMERON D., BELL R., BERGH J., COLEMAN R., WARDLEY A., HARBECK N., LOPEZ R.I., MALLMANN P., GELMON K., WILCKEN N., WIST E., SANCHEZ ROVIRA P., PICCART-GEBHART M.J. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial, *Lancet*, 2007, vol. 369, n° 9555, 29-36.
- 41 JONES A.L., BARLOW M., BARRETT-LEE P.J., CANNEY P.A., GILMOUR I.M., ROBB S.D., PLUMMER C.J., WARDLEY A.M., VERRILL M.W. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring, *Br J Cancer*, 2009, vol. 100, n° 5, 684-692.
- 42 BOCCARDO F., RUBAGOTTI A., GUGLIELMINI P., FINI A., PALADINI G., MESITI M., RINALDINI M., SCALI S., PORPIGLIA M., BENEDETTO C., RESTUCCIA N., BUZZI F., FRANCHI R., MASSIDDA B., DISTANTE V., AMADORI D., SISMONDI P. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial, *Ann Oncol*, 2006, vol. 17 Suppl 7, vii10-14.
- 43 COOMBES R.C., HALL E., GIBSON L.J., PARIDAENS R., JASSEM J., DELOZIER T., JONES S.E., ALVAREZ I., BERTELLI G., ORTMANN O., COATES A.S., BAJETTA E., DODWELL D., COLEMAN R.E., FALLOWFIELD L.J., MICKIEWICZ E., ANDERSEN J., LONNING P.E., COCCONI G., STEWART A., STUART N., SNOWDON C.F., CARPENTIERI M., MASSIMINI G., BLISS J.M., VAN DE VELDE C. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer, *N Engl J Med*, 2004, vol. 350, n° 11, 1081-1092.
- 44 GOSS P.E., INGLE J.N., MARTINO S., ROBERT N.J., MUSS H.B., PICCART M.J., CASTIGLIONE M., TU D., SHEPHERD L.E., PRITCHARD K.I., LIVINGSTON R.B., DAVIDSON N.E., NORTON L., PEREZ E.A., ABRAMS J.S., CAMERON D.A., PALMER M.J., PATER J.L. 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*, 2005, vol. 97, n° 17, 1262-1271.

- 45 HOWELL A., CUZICK J., BAUM M., BUZDAR A., DOWSETT M., FORBES J.F., HOCTIN-BOES G., HOUGHTON J., LOCKER G.Y., TOBIAS J.S. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer, *Lancet*, 2005, vol. 365, n° 9453, 60-62.
- 46 JAKESZ R., JONAT W., GNANT M., MITTLBOECK M., GREIL R., TAUSCH C., HILFRICH J., KWASNY W., MENZEL C., SAMONIGG H., SEIFERT M., GADEMANN G., KAUFMANN M., WOLFGANG J. 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*, 2005, vol. 366, n° 9484, 455-462.
- 47 MONNIER A. The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98, *Breast*, 2006, vol. 15 Suppl 1, S21-29.
- 48 THURLIMANN B., KESHAVIAH A., COATES A.S., MOURIDSEN H., MAURIAC L., FORBES J.F., PARIDAENS R., CASTIGLIONE-GERTSCH M., GELBER R.D., RABAGLIO M., SMITH I., WARDLEY A., PRICE K.N., GOLDBIRSCH A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer, *N Engl J Med*, 2005, vol. 353, n° 26, 2747-2757.
- 49 BERGERAT J.P. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein : reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène ?, *Presse Med*, 2007, vol. 36, 333-340.
- 50 HALSTED W.S. The results of operations for cure of cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1894, *Ann Surg*, 1894, vol. 497.
- 51 LEWIS D., RIENHOFF W.F. Results of Operations at the Johns Hopkins Hospital for Cancer of the Breast: Performed at the Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1931, *Ann Surg*, 1932, vol. 95, n° 3, 336-400.
- 52 FISHER B., FISHER E.R. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination, *Surg Gynecol Obstet*, 1966, vol. 122, n° 4, 791-798.
- 53 FISHER B., JEONG J.H., ANDERSON S., BRYANT J., FISHER E.R., WOLMARK N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation, *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, n° 8, 567-575.
- 54 FISHER B., REDMOND C., FISHER E.R., BAUER M., WOLMARK N., WICKERHAM D.L., DEUTSCH M., MONTAGUE E., MARGOLESE R., FOSTER R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation, *N Engl J Med*, 1985, vol. 312, n° 11, 674-681.

- 55 BACLESSE F. [The results of 5 years of cobalt therapy, alone or preoperatively, in stage 3 breast neoplasms], *J Radiol Electrol Med Nucl*, 1967, vol. 48, n° 11, 757-758.
- 56 BERSTOCK D.A., HOUGHTON J., HAYBITTLE J., BAUM M. The role of radiotherapy following total mastectomy for patients with early breast cancer, *World J Surg*, 1985, vol. 9, n° 5, 667-670.
- 57 HOST H., BRENNHOVD I.O. The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977, vol. 2, n° 11-12, 1061-1067.
- 58 ARRIAGADA R., LE M.G., ROCHARD F., CONTESSO G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group, *J Clin Oncol*, 1996, vol. 14, n° 5, 1558-1564.
- 59 BLICHERT-TOFT M., ROSE C., ANDERSEN J.A., OVERGAARD M., AXELSSON C.K., ANDERSEN K.W., MOURIDSEN H.T. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992, n° 11, 19-25.
- 60 JACOBSON J.A., DANFORTH D.N., COWAN K.H., D'ANGELO T., STEINBERG S.M., PIERCE L., LIPPMAN M.E., LICHTER A.S., GLATSTEIN E., OKUNIEFF P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer, *N Engl J Med*, 1995, vol. 332, n° 14, 907-911.
- 61 POGGI M.M., DANFORTH D.N., SCIUTO L.C., SMITH S.L., STEINBERG S.M., LIEWEHR D.J., MENARD C., LIPPMAN M.E., LICHTER A.S., ALTEMUS R.M. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial, *Cancer*, 2003, vol. 98, n° 4, 697-702.
- 62 VAN DONGEN J.A., VOOGD A.C., FENTIMAN I.S., LEGRAND C., SYLVESTER R.J., TONG D., VAN DER SCHUEREN E., HELLE P.A., VAN ZIJL K., BARTELINK H. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial, *J Natl Cancer Inst*, 2000, vol. 92, n° 14, 1143-1150.
- 63 VERONESI U., CASCINELLI N., MARIANI L., GRECO M., SACCOZZI R., LUINI A., AGUILAR M., MARUBINI E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer, *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, n° 16, 1227-1232.
- 64 FISHER B., ANDERSON S., BRYANT J., MARGOLESE R.G., DEUTSCH M., FISHER E.R., JEONG J.H., WOLMARK N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer, *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, n° 16, 1233-1241.

- 65 EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials., *N Engl J Med*, 1995, vol. 333, n° 22, 1444-1455.
- 66 JATOI I., PROSCHAN M.A. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results, *Am J Clin Oncol*, 2005, vol. 28, n° 3, 289-294.
- 67 YANG S.H., YANG K.H., LI Y.P., ZHANG Y.C., HE X.D., SONG A.L., TIAN J.H., JIANG L., BAI Z.G., HE L.F., LIU Y.L., MA B. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Ann Oncol*, 2008, vol. 19, n° 6, 1039-1044.
- 68 LILJEGREN G., HOLMBERG L., BERGH J., LINDGREN A., TABAR L., NORDGREN H., ADAMI H.O. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial, *J Clin Oncol*, 1999, vol. 17, n° 8, 2326-2333.
- 69 MALMSTROM P., HOLMBERG L., ANDERSON H., MATTSSON J., JONSSON P.E., TENNVALL-NITBY L., BALLDIN G., LOVEN L., SVENSSON J.H., INGVAR C., MOLLER T., HOLMBERG E., WALLGREN A. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening, *Eur J Cancer*, 2003, vol. 39, n° 12, 1690-1697.
- 70 VERONESI U., MARUBINI E., MARIANI L., GALIMBERTI V., LUINI A., VERONESI P., SALVADORI B., ZUCALI R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial, *Ann Oncol*, 2001, vol. 12, n° 7, 997-1003.
- 71 HOLLI K., HIETANEN P., SAARISTO R., HUHTALA H., HAKAMA M., JOENSUU H. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial, *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, n° 6, 927-932.
- 72 VINH-HUNG V., VERSCHRAEGEN C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality, *J Natl Cancer Inst*, 2004, vol. 96, n° 2, 115-121.
- 73 CLARKE M., COLLINS R., DARBY S., DAVIES C., ELPHINSTONE P., EVANS E., GODWIN J., GRAY R., HICKS C., JAMES S., MACKINNON E., MCGALE P., MCHUGH T., PETO R., TAYLOR C., WANG Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet*, 2005, vol. 366, n° 9503, 2087-2106.
- 74 EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. , *Lancet*, 2000, vol. 355, n° 9217, 1757-1770.

- 75 NAMER M., GLIGOROV J., LUPORSI E., AL: Cancer du sein : Recommandations pour la pratique clinique. ONCOLOGIE, 2007.
- 76 ROMESTAING P., LEHINGUE Y., CARRIE C., COQUARD R., MONTBARBON X., ARDIET J.M., MAMELLE N., GERARD J.P. 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*, 1997, vol. 15, n° 3, 963-968.
- 77 BARTELINK H., HORIOT J.C., POORTMANS P., STRUIKMANS H., VAN DEN BOGAERT W., BARILLOT I., FOURQUET A., BORGER J., JAGER J., HOOGENRAAD W., COLLETTE L., PIERART M. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation, *N Engl J Med*, 2001, vol. 345, n° 19, 1378-1387.
- 78 BARTELINK H., HORIOT J.C., POORTMANS P.M., STRUIKMANS H., VAN DEN BOGAERT W., FOURQUET A., JAGER J.J., HOOGENRAAD W.J., OEI S.B., WARLAM-RODENHUIS C.C., PIERART M., COLLETTE L. 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*, 2007, vol. 25, n° 22, 3259-3265.
- 79 DORIDOT V., NOS C., AUCOUTURIER J.S., SIGAL-ZAFRANI B., FOURQUET A., CLOUGH K.B. [Breast-conserving therapy of breast cancer], *Cancer Radiother*, 2004, vol. 8, n° 1, 21-28.
- 80 FISHER B., ANDERSON S., REDMOND C.K., WOLMARK N., WICKERHAM D.L., CRONIN W.M. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer, *N Engl J Med*, 1995, vol. 333, n° 22, 1456-1461.
- 81 KOMOIKE Y., AKIYAMA F., IINO Y., IKEDA T., AKASHI-TANAKA S., OHSUMI S., KUSAMA M., SANO M., SHIN E., SUEMASU K., SONOO H., TAGUCHI T., NISHI T., NISHIMURA R., HAGA S., MISE K., KINOSHITA T., MURAKAMI S., YOSHIMOTO M., TSUKUMA H., INAJI H. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases, *Cancer*, 2006, vol. 106, n° 1, 35-41.
- 82 KURTZ J.M., AMALRIC R., BRANDONE H., AYME Y., JACQUEMIER J., PIETRA J.C., HANS D., POLLET J.F., BRESSAC C., SPITALIER J.M. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis, *Cancer*, 1989, vol. 63, n° 10, 1912-1917.
- 83 TOUBOUL E., BUFFAT L., BELKACEMI Y., LEFRANC J.P., UZAN S., LHUILLIER P., FAIVRE C., HUART J., LOTZ J.P., ANTOINE M., PENE F., BLONDON J., IZRAEL V., LAUGIER A., SCHLIENGER M., HOUSSET M. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, vol. 43, n° 1, 25-38.

- 84 VERONESI U., SALVADORI B., LUINI A., BANFI A., ZUCALI R., DEL VECCHIO M., SACCOZZI R., BERETTA E., BORACCHI P., FARANTE G., ET AL. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy, *Ann Surg*, 1990, vol. 211, n° 3, 250-259.
- 85 KREIKE B., HART A.A., VAN DE VELDE T., BORGER J., PETERSE H., RUTGERS E., BARTELINK H., VAN DE VIJVER M.J. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, vol. 71, n° 4, 1014-1021.
- 86 JOBSEN J.J., VAN DER PALEN J., MEERWALDT J.H. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy, *Eur J Cancer*, 2001, vol. 37, n° 15, 1820-1827.
- 87 BOLLET M.A., SIGAL-ZAFRANI B., MAZEAU V., SAVIGNONI A., DE LA ROCHEFORDIERE A., VINCENT-SALOMON A., SALMON R., CAMPANA F., KIROVA Y.M., DENDALE R., FOURQUET A. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first, *Radiother Oncol*, 2007, vol. 82, n° 3, 272-280.
- 88 ARRIAGADA R., LE M.G., CONTESSO G., GUINEBRETIERE J.M., ROCHARD F., SPIELMANN M. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer, *Ann Oncol*, 2002, vol. 13, n° 9, 1404-1413.
- 89 VOOGD A.C., NIELSEN M., PETERSE J.L., Blichert-TOFT M., BARTELINK H., OVERGAARD M., VAN TIENHOVEN G., ANDERSEN K.W., SYLVESTER R.J., VAN DONGEN J.A. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials, *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, n° 6, 1688-1697.
- 90 CEFARO G.A., GENOVESI D., MARCHESE R., URSINI L.A., CIANCHETTI E., BALLONE E., DI NICOLA M. Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation, *Breast Cancer Res Treat*, 2006, vol. 98, n° 3, 329-335.
- 91 LIVI L., PAIAR F., SAIEVA C., SCOCCIANI S., DICOSMO D., BORGHESI S., AGRESTI B., NOSI F., ORZALESI L., SANTINI R., BARCA R., BITI G.P. Survival and breast relapse in 3834 patients with T1-T2 breast cancer after conserving surgery and adjuvant treatment, *Radiother Oncol*, 2007, vol. 82, n° 3, 287-293.
- 92 BOLLET M.A., SAVIGNONI A., DE KONING L., TRAN-PERENNOU C., BARBAROUX C., DEGEORGES A., SIGAL-ZAFRANI B., ALMOUZNI G., COTTU P., SALMON R., SERVANT N., FOURQUET A., DE CREMOUX P. Tumor aromatase expression as a prognostic factor for local control in young breast cancer patients after breast-conserving treatment, *Breast Cancer Res*, 2009, vol. 11, n° 4, R54.

- 93 CHAULEUR C., VULLIEZ L., TROMBERT B., RAOUX D., KHADDAGE A., SEFFERT P. [Risk factors for tumor recurrence after breast conserving therapy: about 254 cases], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2008, vol. 37, n° 2, 170-178.
- 94 NERI A., MARRELLI D., ROSSI S., DE STEFANO A., MARIANI F., DE MARCO G., CARUSO S., CORSO G., CIOPPA T., PINTO E., ROVIELLO F. Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence, *World J Surg*, 2007, vol. 31, n° 1, 36-45.
- 95 DIBIASE S.J., KOMARNICKY L.T., HERON D.E., SCHWARTZ G.F., MANSFIELD C.M. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 53, n° 3, 680-686.
- 96 GAGE I., SCHNITT S.J., NIXON A.J., SILVER B., RECHT A., TROYAN S.L., EBERLEIN T., LOVE S.M., GELMAN R., HARRIS J.R., CONNOLLY J.L. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy, *Cancer*, 1996, vol. 78, n° 9, 1921-1928.
- 97 KINI V.R., WHITE J.R., HORWITZ E.M., DMUCHOWSKI C.F., MARTINEZ A.A., VICINI F.A. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting, *Cancer*, 1998, vol. 82, n° 1, 127-133.
- 98 MANSFIELD C.M., KOMARNICKY L.T., SCHWARTZ G.F., ROSENBERG A.L., KRISHNAN L., JEWELL W.R., ROSATO F.E., MOSES M.L., HAGHBIN M., TAYLOR J. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy, *Cancer*, 1995, vol. 75, n° 9, 2328-2336.
- 99 PARK C.C., MITSUMORI M., NIXON A., RECHT A., CONNOLLY J., GELMAN R., SILVER B., HETEKIDIS S., ABNER A., HARRIS J.R., SCHNITT S.J. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence, *J Clin Oncol*, 2000, vol. 18, n° 8, 1668-1675.
- 100 LUINI A., ROSOSCHANSKY J., GATTI G., ZURRIDA S., CALDARELLA P., VIALE G., ROSALI DOS SANTOS G., FRASSON A. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue, *Breast Cancer Res Treat*, 2009, vol. 113, n° 2, 397-402.
- 101 FISHER E.R., DIGNAM J., TAN-CHIU E., COSTANTINO J., FISHER B., PAIK S., WOLMARK N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma, *Cancer*, 1999, vol. 86, n° 3, 429-438.
- 102 MCINTOSH A., FREEDMAN G., EISENBERG D., ANDERSON P. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer, *Am J Clin Oncol*, 2007, vol. 30, n° 2, 146-151.

- 103 HOLLAND R., VELING S.H., MRAVUNAC M., HENDRIKS J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery, *Cancer*, 1985, vol. 56, n° 5, 979-990.
- 104 GWIN J.L., EISENBERG B.L., HOFFMAN J.P., OTTERY F.D., BORAAS M., SOLIN L.J. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy, *Ann Surg*, 1993, vol. 218, n° 6, 729-734.
- 105 PITTINGER T.P., MARONIAN N.C., POULTER C.A., PEACOCK J.L. Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma, *Surgery*, 1994, vol. 116, n° 4, 605-608; discussion 608-609.
- 106 RUBIN P., O'HANLON D., BROWELL D., CALLANAN K., SHRIMANKAR J., SCOTT D., GRIFFITH C. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma, *Eur J Surg Oncol*, 1996, vol. 22, n° 1, 23-26.
- 107 WAZER D.E., SCHMIDT-ULLRICH R.K., SCHMID C.H., RUTHAZER R., KRAMER B., SAFARI H., GRAHAM R. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, vol. 38, n° 2, 291-299.
- 108 SCHNITT S.J., ABNER A., GELMAN R., CONNOLLY J.L., RECHT A., DUDA R.B., EBERLEIN T.J., MAYZEL K., SILVER B., HARRIS J.R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy, *Cancer*, 1994, vol. 74, n° 6, 1746-1751.
- 109 FREEDMAN G., FOWBLE B., HANLON A., NICOLAOU N., FEIN D., HOFFMAN J., SIGURDSON E., BORAAS M., GOLDSTEIN L. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, vol. 44, n° 5, 1005-1015.
- 110 BEN-DAVID M.A., KLEER C.G., PARAMAGUL C., GRIFFITH K.A., PIERCE L.J. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis, *Cancer*, 2006, vol. 106, n° 1, 28-34.
- 111 SASSON A.R., FOWBLE B., HANLON A.L., TOROSIAN M.H., FREEDMAN G., BORAAS M., SIGURDSON E.R., HOFFMAN J.P., EISENBERG B.L., PATCHEFKY A. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation, *Cancer*, 2001, vol. 91, n° 10, 1862-1869.
- 112 PAUMIER A., SAGAN C., CAMPION L., FICHE M., ANDRIEUX N., DRAVET F., PLOUD R., CLASSE J.M. [Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2003, vol. 32, n° 6, 529-534.

- 113 SANTIAGO R.J., HARRIS E.E., QIN L., HWANG W.T., SOLIN L.J. Similar long-term results of breast-conservation treatment for Stage I and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience, *Cancer*, 2005, vol. 103, n° 12, 2447-2454.
- 114 LEOPOLD K.A., RECHT A., SCHNITT S.J., CONNOLLY J.L., ROSE M.A., SILVER B., HARRIS J.R. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, vol. 16, n° 1, 11-16.
- 115 WILSON L.D., BEINFELD M., MCKHANN C.F., HAFFTY B.G. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers, *Cancer*, 1993, vol. 72, n° 1, 137-142.
- 116 LAURATET-HUGUENIN B., DENIAUD-ALEXANDRE E., GENESTIE C., BENSALD S., FOURNET S., BICHET J.C., JANAUD G., TOUBOUL E., LEFRANC J.P. [Local recurrence after breast conserving treatment: place of surgery], *Bull Cancer*, 2004, vol. 91, n° 11, 821-826.
- 117 BROOKS J.P., DANFORTH D.N., ALBERT P., SCIUTO L.C., SMITH S.L., CAMPHAUSEN K.A., POGGI M.M. Early ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation affect survival: an analysis of the National Cancer Institute randomized trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 62, n° 3, 785-789.
- 118 HAFFTY B.G., FISCHER D., BEINFELD M., MCKHANN C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, vol. 21, n° 2, 293-298.
- 119 KOMOIKE Y., MOTOMURA K., INAJI H., KASUGAI T., KOYAMA H. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results, *Oncology*, 2003, vol. 64, n° 1, 1-6.
- 120 VAN TIENHOVEN G., VOOGD A.C., PETERSE J.L., NIELSEN M., ANDERSEN K.W., MIGNOLET F., SYLVESTER R., FENTIMAN I.S., VAN DER SCHUEREN E., VAN ZIJL K., BLICHERT-TOFT M., BARTELINK H., VAN DONGEN J.A. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group, *Eur J Cancer*, 1999, vol. 35, n° 1, 32-38.
- 121 WAPNIR I.L., ANDERSON S.J., MAMOUNAS E.P., GEYER C.E., JR., JEONG J.H., TAN-CHIU E., FISHER B., WOLMARK N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials, *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, n° 13, 2028-2037.
- 122 KURTZ J.M., SPITALIER J.M., AMALRIC R., BRANDONE H., AYME Y., JACQUEMIER J., HANS D., BRESSAC C. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, vol. 18, n° 1, 87-93.

- 123 SHEN J., HUNT K.K., MIRZA N.Q., BUCHHOLZ T.A., BABIERA G.V., KUERER H.M., BEDROSIAN I., ROSS M.I., AMES F.C., FEIG B.W., SINGLETARY S.E., CRISTOFANILLI M., MERIC-BERNSTAM F. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence, *Cancer*, 2005, vol. 104, n° 3, 479-490.
- 124 ALPERT T.E., KUERER H.M., ARTHUR D.W., LANNIN D.R., HAFFTY B.G. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, n° 3, 845-851.
- 125 DOYLE T., SCHULTZ D.J., PETERS C., HARRIS E., SOLIN L.J. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, vol. 51, n° 1, 74-80.
- 126 LE M.G., ARRIAGADA R., SPIELMANN M., GUINEBRETIERE J.M., ROCHARD F. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma, *Cancer*, 2002, vol. 94, n° 11, 2813-2820.
- 127 VOOGD A.C., VAN OOST F.J., RUTGERS E.J., ELKHUIZEN P.H., VAN GEEL A.N., SCHEIJMANS L.J., VAN DER SANGEN M.J., BOTKE G., HOEKSTRA C.J., JOBSEN J.J., VAN DE VELDE C.J., VON MEYENFELDT M.F., TABAK J.M., PETERSE J.L., VAN DE VIJVER M.J., COEBERGH J.W., VAN TIENHOVEN G. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer, *Eur J Cancer*, 2005, vol. 41, n° 17, 2637-2644.
- 128 FISHER B., ANDERSON S., FISHER E.R., REDMOND C., WICKERHAM D.L., WOLMARK N., MAMOUNAS E.P., DEUTSCH M., MARGOLESE R. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy, *Lancet*, 1991, vol. 338, n° 8763, 327-331.
- 129 VERONESI U., MARUBINI E., DEL VECCHIO M., MANZARI A., ANDREOLA S., GRECO M., LUINI A., MERSON M., SACCOZZI R., RILKE F., ET AL. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events, *J Natl Cancer Inst*, 1995, vol. 87, n° 1, 19-27.
- 130 VICINI F.A., KESTIN L., HUANG R., MARTINEZ A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy?, *Cancer*, 2003, vol. 97, n° 4, 910-919.
- 131 MCBAIN C.A., YOUNG E.A., SWINDELL R., MAGEE B., STEWART A.L. Local recurrence of breast cancer following surgery and radiotherapy: incidence and outcome, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2003, vol. 15, n° 1, 25-31.

- 132 HUANG E., BUCHHOLZ T.A., MERIC F., KRISHNAMURTHY S., MIRZA N.Q., AMES F.C., FEIG B.W., KUERER H.M., ROSS M.I., SINGLETARY S.E., MCNEESE M.D., STROM E.A., HUNT K.K. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences, *Cancer*, 2002, vol. 95, n° 10, 2059-2067.
- 133 KOMOIKE Y., AKIYAMA F., IINO Y., IKEDA T., TANAKA-AKASHI S., OHSUMI S., KUSAMA M., SANO M., SHIN E., SUEMASU K., SONOO H., TAGUCHI T., NISHI T., NISHIMURA R., HAGA S., MISE K., KINOSHITA T., MURAKAMI S., YOSHIMOTO M., TSUKUMA H., INAJI H. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors, *Breast Cancer*, 2005, vol. 12, n° 2, 104-111.
- 134 NISHIMURA S., TAKAHASHI K., AKIYAMA F., OGUCHI M., TADA K., MAKITA M., IWASE T., YOSHIMOTO M., YAMASHITA T., SAKAMOTO G., KASUMI F. Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis, *Breast Cancer*, 2005, vol. 12, n° 2, 112-117.
- 135 SMITH T.E., LEE D., TURNER B.C., CARTER D., HAFFTY B.G. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, vol. 48, n° 5, 1281-1289.
- 136 HUSTON T.L., SIMMONS R.M. Locally recurrent breast cancer after conservation therapy, *Am J Surg*, 2005, vol. 189, n° 2, 229-235.
- 137 ABNER A.L., RECHT A., EBERLEIN T., COME S., SHULMAN L., HAYES D., CONNOLLY J.L., SCHNITT S.J., SILVER B., HARRIS J.R. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer, *J Clin Oncol*, 1993, vol. 11, n° 1, 44-48.
- 138 SALVADORI B., MARUBINI E., MICELI R., CONTI A.R., CUSUMANO F., ANDREOLA S., ZUCALI R., VERONESI U. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery, *Br J Surg*, 1999, vol. 86, n° 1, 84-87.
- 139 ANDERSON S.J., WAPNIR I., DIGNAM J.J., FISHER B., MAMOUNAS E.P., JEONG J.H., GEYER C.E., JR., WICKERHAM D.L., COSTANTINO J.P., WOLMARK N. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer, *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, n° 15, 2466-2473.
- 140 BOTTERI E., BAGNARDI V., ROTMENSZ N., GENTILINI O., DISALVATORE D., BAZOLLI B., LUINI A., VERONESI U. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery, *Ann Oncol*, 2010, vol. 21, n° 4, 723-728.

- 141 HAFFTY B.G., REISS M., BEINFELD M., FISCHER D., WARD B., MCKHANN C. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse, *J Clin Oncol*, 1996, vol. 14, n° 1, 52-57.
- 142 WHELAN T., CLARK R., ROBERTS R., LEVINE M., FOSTER G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, vol. 30, n° 1, 11-16.
- 143 VAN DER SANGEN M.J., VAN DE POLL-FRANSE L.V., ROUMEN R.M., RUTTEN H.J., COEBERGH J.W., VREUGDENHIL G., VOOGD A.C. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma, *Eur J Surg Oncol*, 2006, vol. 32, n° 1, 34-38.
- 144 DELLA ROVERE G.Q., BENSON J.R. Ipsilateral local recurrence of breast cancer: determinant or indicator of poor prognosis?, *Lancet Oncol*, 2002, vol. 3, n° 3, 183-187.
- 145 [WWW.HAS-SANTE.FR](http://WWW.HAS-SANTE.FR). Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale, 2005.
- 146 ISASI C.R., MOADEL R.M., BLAUFOX M.D. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases, *Breast Cancer Res Treat*, 2005, vol. 90, n° 2, 105-112.
- 147 KUERER H.M., ARTHUR D.W., HAFFTY B.G. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation, *Cancer*, 2004, vol. 100, n° 11, 2269-2280.
- 148 LANGSTEIN H.N., CHENG M.H., SINGLETARY S.E., ROBB G.L., HOY E., SMITH T.L., KROLL S.S. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance, *Plast Reconstr Surg*, 2003, vol. 111, n° 2, 712-720; discussion 721-712.
- 149 BOTTERI E., ROTMENSZ N., SANGALLI C., TOESCA A., PERADZE N., DE OLIVEIRA FILHO H.R., SAGONA A., INTRA M., VERONESI P., GALIMBERTI V., LUINI A., VERONESI U., GENTILINI O. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome, *Ann Oncol*, 2009, vol. 20, n° 6, 1008-1012.
- 150 CAJUCUM C.C., TSANGARIS T.N., NEMOTO T., DRISCOLL D., PENETRANTE R.B., HOLYOKE E.D. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast conserving surgery without radiation therapy., *Cancer*, 1993, n° 71, 1774-1779.
- 151 DALBERG K., MATTSSON A., SANDELIN K., RUTQVIST L.E. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 1998, vol. 49, n° 1, 69-78.

- 152 DENIAUD-ALEXANDRE E., LAURATET B., LEFRANC J.P., GENESTIE C., LEROUGE D., MOUREAU-ZABOTTO L., TOUBOUL E. [Isolate local failure after breast-conserving treatment for early breast cancer, about 57 cases], *Cancer Radiother*, 2004, vol. 8, n° 2, 95-107.
- 153 FOURQUET A., CAMPANA F., ZAFRANI B., MOSSERI V., VIELH P., DURAND J.C., VILCOQ J.R. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, vol. 17, n° 4, 719-725.
- 154 FOWBLE B., SOLIN L.J., SCHULTZ D.J., RUBENSTEIN J., GOODMAN R.L. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, vol. 19, n° 4, 833-842.
- 155 GENTILINI O., BOTTERI E., ROTMENSZ N., SANTILLO B., PERADZE N., SAIHUM R.C., INTRA M., LUINI A., GALIMBERTI V., GOLDBIRSCHE A., VERONESI U. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence?, *Ann Oncol*, 2007, vol. 18, n° 3, 468-472.
- 156 KURTZ J.M., AMALRIC R., BRANDONE H., AYME Y., SPITALIER J.M. Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy, *Cancer*, 1988, vol. 61, n° 10, 1969-1972.
- 157 KURTZ J.M., JACQUEMIER J., AMALRIC R., BRANDONE H., AYME Y., HANS D., BRESSAC C., SPITALIER J.M. Is breast conservation after local recurrence feasible?, *Eur J Cancer*, 1991, vol. 27, n° 3, 240-244.
- 158 RECHT A., SCHNITT S.J., CONNOLLY J.L., ROSE M.A., SILVER B., COME S., HENDERSON I.C., SLAVIN S., HARRIS J.R. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, vol. 16, n° 1, 3-9.
- 159 VOOGD A.C., VAN TIENHOVEN G., PETERSE H.L., CROMMELIN M.A., RUTGERS E.J., VAN DE VELDE C.J., VAN GEEL B.N., SLOT A., RODRIGUS P.T., JOBSEN J.J., VON MEYENFELDT M.F., COEBERGH J.W. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST), *Cancer*, 1999, vol. 85, n° 2, 437-446.
- 160 DEUTSCH M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, vol. 53, n° 3, 687-691.
- 161 HANNOUN-LEVI J.M., HOUVENAEGHEL G., ELLIS S., TEISSIER E., ALZIEU C., LALLEMENT M., COWEN D. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, vol. 60, n° 5, 1385-1392.

- 162 RESCH A., FELLNER C., MOCK U., HANDL-ZELLER L., BIBER E., SEITZ W., POTTER R. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy-- a second chance to preserve the breast, *Radiology*, 2002, vol. 225, n° 3, 713-718.
- 163 TROMBETTA M., JULIAN T., BHANDARI T., WERTS E.D., MIFTEN M., PARDA D. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience, *Brachytherapy*, 2008, vol. 7, n° 1, 29-36.
- 164 CHEN S.L., MARTINEZ S.R. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence, *Am J Surg*, 2008, vol. 196, n° 4, 495-499.
- 165 GENTILINI O., BOTTERI E. Re: The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence, *Am J Surg*, 2009, vol. 198, n° 3, 461-462.
- 166 DALBERG K., LIEBERG A., JOHANSSON U., RUTQVIST L.E. Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumour recurrence, *Eur J Surg Oncol*, 2003, vol. 29, n° 2, 143-154.
- 167 MAULARD C., HOUSSET M., BRUNEL P., DELANIAN S., TAURELLE R., BAILLET F. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer, *Am J Clin Oncol*, 1995, vol. 18, n° 4, 348-352.
- 168 OFFERSEN B.V., OVERGAARD M., KROMAN N., OVERGAARD J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review, *Radiother Oncol*, 2009, vol. 90, n° 1, 1-13.
- 169 VAIDYA J.S., JOSEPH D.J., TOBIAS J.S., BULSARA M., WENZ F., SAUNDERS C., ALVARADO M., FLYGER H.L., MASSARUT S., EIERMANN W., KESHTGAR M., DEWAR J., KRAUS-TIEFENBACHER U., SUTTERLIN M., ESSERMAN L., HOLTVEG H.M., RONCADIN M., PIGORSCH S., METAXAS M., FALZON M., MATTHEWS A., CORICA T., WILLIAMS N.R., BAUM M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial, *Lancet*, 2010, vol. 376, n° 9735, 91-102.
- 170 BOLLET M.A., SERVANT N., NEUVIAL P., DECRAENE C., LEBIGOT I., MEYNIEL J.P., DE RYCKE Y., SAVIGNONI A., RIGAILL G., HUPE P., FOURQUET A., SIGAL-ZAFRANI B., BARILLOT E., THIERY J.P. High-resolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers, *J Natl Cancer Inst*, 2008, vol. 100, n° 1, 48-58.

## 9 Annexes

### Annexe 1

#### **Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003**

##### **Tumeurs épithéliales non infiltrantes**

- Carcinome canalaire in situ (intracanaire) (CCIS)
- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

##### **Tumeurs épithéliales infiltrantes**

###### ***Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaire TNS)***

- Carcinome de type mixte
- Carcinome pléomorphe
- Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
- Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
- Carcinome avec aspects mélanocytaires

###### ***Carcinome lobulaire infiltrant***

###### ***Carcinome tubuleux***

###### ***Carcinome cribiforme infiltrant***

###### ***Carcinome médullaire***

###### ***Carcinome produisant de la mucine***

- Carcinome mucineux
- Cystadénocarcinome et carcinome à cellules cylindriques sécrétantes
- Carcinome à cellules en bague à chaton

###### ***Tumeurs neuroendocrines du sein***

- Carcinome neuroendocrine de type solide
- Carcinoïde atypique
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

###### ***Carcinome papillaire infiltrant***

*Carcinome micropapillaire infiltrant*

*Carcinome apocrine*

*Carcinome métaplasique*

- Carcinome métaplasique de type épithélial pur
  - Carcinome épidermoïde
  - Adénocarcinome avec métaplasie à cellules fusiformes
  - Carcinome adénoquameux
  - Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive

*Carcinome à cellules riches en lipides*

*Carcinome sécrétant*

*Carcinome oncocytique*

*Carcinome adénoïde kystique*

*Carcinome à cellules acineuses*

*Carcinome à cellules claires (riches en glycogène)*

*Carcinome sébacé*

*Carcinome inflammatoire*

*Maladie de Paget du mamelon*

## Annexe 2

### **Grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) (modifié selon Elston et Ellis)**

#### Différenciation tubulo-glandulaire

*Proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)*

- > 75% : tumeur bien différenciée : **1**
- 10-75% : tumeur moyennement différenciée : **2**
- < 10% : tumeur peu différenciée : **3**

#### Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie

*Apprécié sur la population tumorale prédominante*

- Noyaux petits, réguliers, uniformes : **1**
- Pléomorphisme modéré : **2**
- Variation marquée de taille, de forme, avec nucléoles proéminents : **3**

#### Nombre de mitoses

*À compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)*

- 1 sur quelques champs : **1**
- 2-3 sur la majorité des champs : **2**
- > 2-3 sur la majorité des champs : **3**

#### **Score total par addition des 3 paramètres**

- 3-4-5 : **Grade I**
- 6-7 : **Grade II**
- 8-9 : **Grade III**

## Annexe 3

### **Classification PEV (Poussée EVolutive)**

PEV 0 : Absence de signe évolutif

PEV 1 : Existence d'une tumeur à temps de croissance rapide

PEV 2 : Signes inflammatoires localisés

PEV 3 : Signes inflammatoires étendus à l'ensemble du sein (mastite carcinomateuse)

## **Annexe 4**

### **Classification TNM du cancer du sein**

#### **Classification de la tumeur primitive (T)**

**TX** : Tumeur ne pouvant être appréciée par défaut de renseignement

**T0** : La tumeur primitive n'est pas palpable

**Tis** : Carcinome *in situ* (CCIS ou CLIS ou Paget du mamelon sans tumeur décelable)

**T1** : Tumeur < à 2 cm

T1mic : Micro-invasion < 1 mm

T1a : Invasion > 1 mm et < 5 mm

T1b : Invasion > 5 mm et < 1 cm

T1c : Invasion > 1 cm et < 2 cm

**T2** : Tumeur > à 2 cm et < à 5 cm

**T3** : Tumeur > à 5 cm

**T4** : Tumeur, de toute taille, avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b).

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral

T4b : Œdème ou ulcération de la peau ou nodule de perméation

T4c : 4a + 4b.

T4d : Carcinome inflammatoire

#### **Classification des adénopathies (N)**

**NX** : Évaluation ganglionnaire impossible

**N0** : Absence de ganglion lymphatique régional suspect

**N1** : Ganglions axillaires homolatéraux suspects qui restent mobiles

**N2** :

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux suspects, fixés entre eux ou à d'autres structures

N2b: Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, sans ganglion axillaire suspect

**N3** :

N3a : Ganglions suspects axillaires et sous-claviculaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes homolatéraux suspects et ganglions axillaires suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

### **Classification anatomopathologique des adénopathies (pN)**

**pNx** : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

**pN0** : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique +/- recherche de cellules isolées positive (< 0.2 mm)

**pN1Mi** : Présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm) pN1 Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique

**pN2** : Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

**pN3** : Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi

### **Classification des métastases à distance (M)**

**Mx** : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

**M0** : Absence de métastase à distance

**M1** : Présence de métastase(s) à distance

### **Stades de la maladie**

**Stade 0** Tis N0 M0

**Stade I** T1N0M0

**Stade IIA** T0N1M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0

**Stade IIB** T2N1M0 T3 N0 M0

**Stade IIIA** T0N2M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0

**Stade IIIB** T4N0M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0

**Stade IIIC** tout T N3 M0

**Stade IV** tout T tout N M1

VU

**NANCY, le 27 septembre 2010**  
Le Président de Thèse

**NANCY, le 28 septembre 2010**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Par délégation,

**Professeur François GUILLEMIN**

**Mme le Professeur M.C. BÉNÉ**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE**

**NANCY, le 1<sup>er</sup> octobre 2010**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**  
Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**

## RESUME DE LA THESE

**Objectif :** L'hypothèse de ce travail était qu'un second traitement conservateur pouvait être proposé aux patientes présentant une récurrence mammaire après traitement conservateur initial.

**Matériel et méthode :** Parmi les 941 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur initial du 1<sup>er</sup> janvier 1978 au 31 décembre 1996 au CAV, 134 ont présenté une récurrence mammaire homolatérale isolée et opérable. Le traitement chirurgical de cette récurrence a été radical (M) pour 93 patientes et conservateur (T) pour 41 patientes, constituant les deux groupes de l'étude. Nous avons comparé les survies globale, spécifique et sans récurrence locale ou à distance dans les 2 groupes puis nous avons recherché les facteurs pronostiques de survie et de rechute après le traitement de la récurrence.

**Résultats :** Le suivi médian après la récurrence locale était de 94 mois (2-235). Le délai médian de récurrence après traitement initial était de 84,2 mois (8-232). Les récurrences dans le groupe mastectomie étaient plus fréquemment multifocales ( $p=0,002$ ),  $> 2\text{cm}$  ( $p=0,016$ ) et de grade SBR élevé ( $p=0,02$ ) que dans le groupe second traitement conservateur. La survie globale à 5 ans était de 85,2% pour les 2 traitements. La survie sans métastase à 5 ans était de 79,9% dans le groupe M contre 79,7% dans le groupe T (ns). Le contrôle local à 5 ans était de 92,9% dans le groupe M contre 66,2% dans le groupe T, avec un RR de nouvelle rechute de 4,48 (IC 95% 1,98-10,15,  $p=0,00$ ) après un second traitement conservateur. La présence d'embolus tumoraux, l'extension locale et le caractère multifocal de la récurrence étaient retrouvés comme facteurs péjoratifs de survie globale et de survie sans métastase. Seules, la conservation du sein et la présence d'embolus tumoraux étaient identifiées comme facteurs péjoratifs de contrôle local.

**Conclusion :** Le choix du type de chirurgie au moment de la récurrence locale n'affecte pas la survie. Un traitement conservateur itératif semble pouvoir être proposé à des patientes demandeuses et informées du risque de nouvelle récurrence locale. La sélection des patientes doit être stricte, réservant ce type de traitement aux récurrences de bon pronostic local.

### Titre en Anglais

SURGICAL TREATMENT OF IPSILATERAL BREAST TUMOR RECURRENCE AFTER INITIAL BREAST CONSERVING THERAPY

THESE : MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2010

### Mots clés:

Cancer du sein, traitement conservateur, récurrence locale homolatérale

### Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex