
Comment réduire le risque de récidive locale dans le cancer du sein après traitement conservateur ?

JP LEFRANC, C BENSARD, E TOUBOUL, C GENESTIE, B LAURATET, G JANAUD, S FOURNET

C.H.U Pitié Salpêtrière, 83 Bd de l'Hôpital 75013 Paris

Correspondance :

jean-pierre.lefranc@psl.ap-hop-paris.fr

Résumé

Si après tumorectomie et radiothérapie, les taux de survie globale et sans métastases à long terme sont identiques à ceux de la mammectomie totale, que ce soit pour les carcinomes infiltrants ou pour les lésions strictement intra canalaire localisées, le risque de récidive locale reste plus important après traitement conservateur (1 % /an). La réduction de ce risque, tout en obtenant un résultat esthétique satisfaisant, constitue un challenge majeur de la prise en charge du cancer du sein. En effet, la majorité des rechutes locales après traitement conservateur sont actuellement traitées par mammectomie totale, à laquelle est souvent associé un traitement médical par hormonothérapie ou chimiothérapie. L'amélioration de la prise en charge est susceptible de réduire sensiblement le risque de rechute par une étude stricte de la pièce opératoire, notamment pour ce qui concerne les marges d'exérèse par une exérèse chirurgicale optimale. Si le principe d'une résection en zone saine doit être intangible, les réticences au plan plastique à pratiquer systématiquement une véritable quadrantectomie, la méconnaissance relative de l'évolution, malgré la radiothérapie, des foyers résiduels, la variabilité d'une étude à l'autre de l'influence de la qualité des marges d'exérèse sur les risques de lésions résiduelles et de rechutes locales, conduisent cependant à l'absence de consensus. Ainsi peut-on espérer réduire le taux de « vraie » récidive. Il apparaît très probable que les « récidives » locales observées dans les années à venir concerneront de nouvelles localisations néoplasiques, que la radiothérapie n'aura pas évitées et dont l'éventuelle reconnaissance lors du traitement initial aurait eu pour corollaire la réalisation d'une mammectomie totale. L'éventualité de la survenue d'un nouveau cancer justifie à elle seule une surveillance à vie.

Mots clés : Cancer du sein / traitement conservateur / récidive locale

Introduction

Les objectifs de la chirurgie conservatrice sont d'assurer le diagnostic, de déterminer les éléments pronostiques, de participer au traitement locorégional et de conserver la morphologie du sein.

Depuis 1990, le traitement conservateur par tumorectomie, curage axillaire et irradiation est un standard pour les carcinomes invasifs de stades T1T2 de moins de 3cm, N0N1.

Plus récemment la chimiothérapie néoadjuvante a permis

Abstract

How to reduce risk of local recurrence after conservative treatment of breast cancer.

If for invasive breast carcinomas or DCIS, global survival is the same after association of conservative surgical treatment and radiotherapy or total mastectomy, risk of local recurrence remains more important after conservative treatment (1%/year).

Reduction of this risk, while obtaining a satisfactory cosmetic result, constitutes a major challenge to the management of breast cancer.

Indeed, most of the local failures after conservative treatment are currently treated by total mastectomy, often in association with medical treatment such as hormone therapy or chemotherapy. Management of breast cancer could be improved and risk of local recurrence could be reduced by giving particular attention to the surgical margins status. If surgical margins have to be healthy, quadrantectomy concerning cosmetic results not always recommended, relative ignorance of the evolution of the residual hearths despite radiotherapy, the variability of the studies concerning the influence of the quality of the margins on the risks of residual lesions and local failures, lead however to the absence of consensus. Thus, the rate of "true" local recurrence could be reduced.

It appears very probable that local "failures" in the future will in fact be new neoplastic localisations, that radiotherapy would not have avoided and whose recognition at the time of the initial tumour would have necessitated a total mastectomy. The eventuality of a new cancer justifies lifelong surveillance and the risk of new neoplastic localisations mustn't reduce the practice of conservative treatment.

Key words : Breast cancer / conservative treatment / local recurrence

d'étendre la chirurgie conservatrice à des formes volumineuses dont les stades T3 voire des T4.

Le traitement conservateur est également appliqué au carcinome intracanalair.

Des études randomisées initiées dès le début des années 70 à la suite de séries rétrospectives, ont permis de montrer que chez des malades sélectionnées (stade TNM, taille tumorale), les courbes de survie sont identiques entre traitement conservateur, -au prix cependant d'un

taux plus élevé de récidives locales, et traitement radical.

La réduction du risque de rechutes locales, tout en obtenant un résultat esthétique satisfaisant constitue un challenge majeur de la prise en charge du cancer du sein.

En effet la majorité des rechutes locales après traitement conservateur sont actuellement traitées par mastectomie totale, à laquelle est souvent associée un traitement médical par hormonothérapie ou chimiothérapie.

I. Traitement conservateur et mastectomie totale

I.1. Les carcinomes infiltrants

Plusieurs essais randomisés ont donc permis de montrer que les survies des patientes ayant eu un traitement conservateur étaient identiques à celles ayant eu une mastectomie.

Ces études ont également démontré la nécessité d'associer la radiothérapie au traitement conservateur chirurgical.

Cependant elles sont pratiquement toutes unanimes pour retrouver un taux de récidives locales augmenté dans les traitements conservateurs radio chirurgicaux.

Au total plusieurs essais ont confirmé la validité du traitement conservateur dans certaines indications précises : les Milan Trials I, II, III ; étude EORTC 10801 ; IGR ; étude NCI (1, 2, 3).

Le Milan Trial I de 1973 à 1980 inclut 701 patientes ayant un cancer stade T1N0 et compare 2 groupes de patientes, 349 mastectomies à 352 traitements conservateurs (quadrantectomie, curage axillaire et radiothérapie) avec un suivi de 18 ans.

Le taux de survie est équivalent dans les 2 groupes (65 %) mais avec un taux de récurrence locale de 7 % dans le groupe conservateur versus 4 % dans le groupe mastectomie.

Jacobson, au National Cancer Institut de Bethesda, expose les résultats de son essai randomisé incluant 237 patientes de 1979 à 1987 avec une tumeur stade T1T2, NON1, MO.

Il compare 116 patientes avec mastectomies versus 121 avec traitement conservateur, avec un recul de 10 ans.

Il retrouve un taux de survie équivalent dans les 2 groupes (77 et 75 %) mais avec un taux de récurrence locale de 19 % dans le groupe conservateur, versus 6 % dans le groupe mastectomie.

Sarrazin (IGR), entre 1972 et 1984, inclut 179 patientes, avec un recul de 15 ans.

Cet essai compare 91 patientes avec mastectomies versus 88 avec traitement conservateur avec un recul de 10 ans.

Il retrouve un meilleur taux de survie dans le groupe traitement conservateur : 73 % versus 65 % dans le groupe des mastectomies. Il s'agit du seul essai où le taux de rechute locale est plus élevé après mastectomie totale : il est de 14 % contre 9 % pour le traitement

conservateur.

De 1980 à 1986, l' EORTC a mené un essai multicentrique randomisé incluant 868 patientes. Le suivi est de 13 ans. Il compare 466 patientes ayant eu traitement conservateur à 436 patientes avec mastectomie. La survie est la même dans les 2 groupes (65 %) ainsi que le taux de récurrence locales (12 % et 10 %).

I.2.les carcinomes intracanalaires

Différents auteurs ont mis en évidence l'intérêt du traitement conservateur pour les carcinomes intracanalaires.

Cutuli, en 1994 (4), parmi 86 patientes ayant bénéficié d'un traitement radiochirurgical conservateur avec un suivi moyen de 58 mois, obtient un taux de récidives locales de 3.5 % avec 2.3 % sous forme invasive.

Silverstein, en 1996 (5), parmi 139 patientes ayant bénéficié d'un traitement radiochirurgical conservateur avec un suivi moyen de 97 mois, obtient un taux de récidives locales de 13 %, avec 6.5 % sous forme invasive.

Solin, en 1996 (6), parmi 268 patientes ayant bénéficié d'un traitement radiochirurgical conservateur avec un suivi moyen de 128 mois, obtient un taux de récidives locales de 16.8 % avec 9 % sous forme invasive.

Fowble, en 1997 (7), parmi 110 patientes ayant bénéficié d'un traitement radiochirurgical conservateur, avec un suivi moyen de 64 mois, obtient un taux de récidives locales de 2.7 % avec 2.7 % sous forme invasive.

En cas de traitement chirurgical conservateur et de radiothérapie le taux de récurrence locorégionale varie de 3 à 17 % dont 50 % sur le mode infiltrant.

Lorsque le carcinome intracanaire est traité par mastectomie totale le taux de récurrence locorégionale varie de 0 à 4 % selon les études avec un taux de métastases nul.

Généralement, la radiothérapie diminue de 50 à 60% les récidives locales aussi bien invasive qu'intracanaire ; elle est sans influence sur la survie, le taux de métastases et sur le taux de cancers controlatéraux.

II. Les facteurs de risque de récurrence locale après traitement conservateur.

Les facteurs de risques de récurrence locale après un traitement conservateur par tumorectomie et radiothérapie des carcinomes infiltrants et intracanalaires sont l'âge, la multifocalité, la multicentricité, les embols, les modalités de la radiothérapie, les traitements systémiques, ainsi que les marges et le volume de réexcision.

II.1 L'âge

Le taux de rechute locale augmente lorsque l'âge est inférieur à 40 ans et surtout à 35 ans mais le taux de métastases augmente également avec l'âge jeune (<35 ans).

II.2 Le volume tumoral, la multifocalité, la multicentricité

Holland en 1980 (8) sur une étude rétrospective montre que, quelle que soit la taille de la pièce, il existe un taux résiduel de carcinome non négligeable.

Parmi 130 mastectomies pour des carcinomes infiltrants

de moins de 4 cm, une tumorectomie première a été réalisée systématiquement.

Lorsque la tumorectomie était réalisée avec une marge macroscopique de 2 cm, l'analyse de la pièce restante retrouvait 25 % de carcinome intracanalair (CIC) et 59 % de carcinome intracanalair infiltrant (CCI).

Lorsque la marge était de 3 cm il y avait 9 % de CIC et 8 % de CCI et respectivement si la marge était de 4 cm 5 % de CIC et 5 % de CCI.

Ces résultats soulignent l'importance de la sélection des patientes et le risque de méconnaître des cancers multifocaux.

La sélection des patientes selon les essais est différente : elle est fonction des tailles tumorales retenues. Elle est de 3 cm en France et de 5 cm aux USA.

Si la signification de « multicentricité » est unanimement acceptée (tumeurs dans des quadrants différents), ce qui est en fait rare, la signification de la multifocalité est variable selon les auteurs.

Les cancers multifocaux contre-indiquent classiquement le traitement conservateur.

A l'Institut Curie (9) une étude rétrospective a été réalisée de 1983 à 1989, portant sur 56 cancers multifocaux traités par tumorectomie avec irradiation et 132 par mastectomie.

Les taux actuariels de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 94 % et 90 % (NS) et de récurrence locale à 5 ans étaient respectivement de 11 % et 11 % (NS).

Le traitement par chirurgie conservatrice paraît possible si l'exérèse se fait en monobloc avec des berges saines et un résultat esthétique satisfaisant.

Touboul et al 1999 (10) ont cependant montré dans une étude rétrospective qu'en cas de cancer bifocal (la distance entre les 2 foyers ne dépassant pas 1 cm), il existe un risque relatif de récurrence locale de 2.7 (p = 0.018) par rapport à un cancer unifocal.

La reconnaissance d'une maladie multifocale/multicentrique apparaît donc essentielle pour la sélection des patientes

II.3. les embols

Une étude rétrospective de l'IPC en 1998 (11), portant sur 756 patientes ayant eu un traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie de 1980 à 1995, avec des marges saines retrouve une survie globale de 93 % à 5 ans et de 85 % à 10 ans. Le taux de survie sans récurrence locale est de 93 % à 5 ans et de 82 % à 10 ans.

Cette étude met en évidence d'autres facteurs de risque de récurrence locale. Elle retrouve notamment comme facteur significatif de récurrence locale la présence d'embols péri-tumoraux avec un risque relatif 2.

II.4. les modalités de la radiothérapie

-Intérêt de la surimpression sur le lit tumoral

Romestaing dans l'essai de Lyon en 1997 (12), sur un total de 1024 patientes ayant été traitées par traitement conservateur, a comparé 2 groupes de patientes. Un premier groupe de 503 patientes n'ayant pas eu de complé-

ment d'irradiation sur le lit tumoral et un deuxième groupe de 521 patientes ayant eu un complément d'irradiation. L'auteur met ainsi en évidence une différence à la limite de la significativité en termes de taux de récurrence de l'irradiation complémentaire sur le lit tumoral versus sans complément et ne retrouve pas d'impact sur la survie. Le taux de récurrence est de 4.5 % dans le groupe sans complément, versus 3.6 % dans le groupe avec complément, avec une puissance de p=0.044 avec un recul de 39 mois.

Bartelink dans l'essai EORTC 2001 (13) confirme ces résultats. Il compare 2657 patientes sans complément à 2661 patientes ayant reçu un complément d'irradiation avec un recul de 61 mois. Le taux de récurrence locale est respectivement de 7.3% et de 4.3 % avec une différence significative (p=0.0001).

-Intérêt du repérage par clip du lit tumoral

Différents auteurs ont démontré l'intérêt de la mise en place de clips dans le lit de tumorectomie pour définir le volume cible du complément d'irradiation dans le lit de tumorectomie des carcinomes infiltrants.

Les corrections d'erreurs de mise en place de la source par rapport à la clinique sont colligées dans le tableau 1 :

Auteurs	N	Correction d'erreur
Machtay 1994 (14)	316	24 %
Harrington 1996(15)	50	68 %
Sedlmayer 1996(16)	27	51 %
Deniaud-Alexandre 2001(17)	60	18 %

Tableau 1

II 5. L'influence du traitement systémique sur le risque de rechute locale après traitement conservateur par tumorectomie, radiothérapie et traitement systémique.

Différents essais randomisés ont souligné l'intérêt d'un traitement systémique (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour diminuer le taux de récurrences locales après traitement conservateur par chirurgie et radiothérapie.

Dalberg (18), parmi 430 patientes stade T1T2 avec des récepteurs aux oestrogènes positifs a comparé 213 patientes ayant reçu du tamoxifène versus 219 patientes sans traitement complémentaire, avec un recul de 96 mois. Il trouve un taux de récurrence locale de 3 % dans le groupe tamoxifène contre 19 % pour le deuxième groupe.

II 6. Qualité de l'exérèse chirurgicale conservatrice

Elle est primordiale.

Les standards de la chirurgie conservatrice, notamment pour les lésions infra cliniques, ont été notifiés dans les recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES.

L'objectif du traitement conservateur est d'obtenir un taux de récurrence locale annuel de moins de 1 % et de moins de 10 % à 10 ans.

Le dilemme est de réaliser une exérèse large tout en gar-

dant un résultat esthétique satisfaisant.

L'exérèse glandulaire doit être complète, la pièce orientée, les limites saines avec des marges adéquates sans préjudice esthétique (taille tumorale en fonction du volume des seins).

La difficulté d'obtenir des berges d'exérèse suffisantes est surtout réelle en cas de carcinome infra clinique, de type carcinome intracanalair et ou carcinome lobulaire.

Ce dernier type n'apparaît cependant pas comme un facteur de rechute locale si l'exérèse a été réalisée en zone saine (10).

II.6.1 Berges, marges et tumeur résiduelle

Les facteurs prédictifs de résidu tumoral sont l'existence de marges atteintes, leur nombre et la présence d'une composante intracanalair extensive.

Wazer en 1997 (19) met en évidence lors de la reprise chirurgicale systématique un taux de tumeur résiduelle de 56 % lorsque les marges étaient atteintes et un taux de 36 % si celles-ci étaient saines. Beron en 1996 (20) retrouve des résultats comparables avec un taux de 29 % si les marges étaient atteintes contre 13 % si celles-ci étaient saines.

Une marge atteinte ne signifie pas cependant obligatoirement la présence d'une maladie résiduelle.

Les difficultés d'analyse du tissu cicatriciel, du résidu microscopique (< à 1mm) et le problème des reprises secondaires font que, souvent, il n'est pas retrouvé de maladie résiduelle.

Mais ce risque de maladie résiduelle augmente avec l'atteinte des marges de façon diffuse et la présence d'une composante intracanalair extensive.

Barthelmes, lors d'une étude rétrospective menée de 1994 à 1998, a montré la présence d'une maladie résiduelle quel que soit le type de marges (21).

Il a répertorié 351 patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur pour carcinome infiltrant, par une tumorectomie large (berges dite saines) avec des recoupses d' 1/2 cm systématiquement. Le suivi médian était de 55 mois (25-89).

Les résultats ont montré 290 recoupses négatives et 61 recoupses positives.

Sur les 61 recoupses positives, il y a eu 44 carcinomes in situ et 17 carcinomes canalaire infiltrants. Quarante cinq patientes ont été reprises chirurgicalement soit par tumorectomie soit par mastectomie, il a été retrouvé 9 carcinomes canalaire infiltrants et 17 carcinomes in situ.

Les résultats sont colligés dans le tableau 2

	Réexcision - N = 290	Réexcision + N = 61	P
Tumeur multifocale	7	8	0.001
Haut grade	44	13	0.039
Récidive locale	8 3 %	4 6.5 %	0.05
Métastases	29 10 %	10 16 %	0.24

Tableau 2

Des berges saines ne garantissent pas une exérèse complète de la maladie, on retrouve dans la littérature 13 à 36 % de résidu tumoral (Tableau 4)

Auteur	Année	% de résidu tumoral si marge <0
Smitt (22)	1995	25%
Beron (20)	1996	13%
Saarela (23)	1997	15%
Beck (24)	1998	22%
Wazer (19)	1997	36%
Barthelmes (21)	2003	17%

Tableau 4

II.6.2 Berges, marges et rechute locales

Le taux de R.L. augmente en cas de marge positive (Horiguchi 99 (25), Gage 96 (26), Dibiasse 98 (27), Peterson 99 (28)), il est respectivement de 8 à 25 % pour un suivi de 3,5 à 4,5 ans, 6 à 24 % pour un suivi de 5 à 8 ans, et de 12 à 31 % pour un suivi de 10 ans

Dans son étude, Cowen, parmi 152 patientes ayant des marges positives traitées par traitement conservateur avec radiothérapie sans chimiothérapie (29). Les taux de récurrence locale sont respectivement de 20 % à 5 ans et 29 % à 10 ans.

Neuschatz et al, sur 509 patientes avec suivi médian de 121 mois, montrent une différence significative du taux de récurrence locorégionale en fonction de la taille des berges saines (30).

Il montre que les facteurs de récurrence locale à 5 ans sont : l'âge inférieur à 45 ans, des limites saines de moins de 2 mm.

Il conclut par ailleurs que la surimpression ne prévient pas les récurrences locales après 5 ans.

Marges	+	0-2	2-5	>5	
Tx RL %	17	9	5	0	p :0,009
Boost Gy	20	20	14	10	

Tableau 5 : Taux actuariel de RL à 12 ans

L'étude de Cowen confirme que l'atteinte des berges est un facteur de risque de récurrence.

Sur 152 patientes ayant des marges atteintes, pN0, et ayant bénéficié d'une radiothérapie sans chimiothérapie, il trouve un taux de récurrence locale de 20 % à 5 ans et de 29 % à 10 ans, d'autant plus si les berges sont le siège d'un carcinome infiltrant versus in situ (29).

II.7. le cas du carcinome intracanalair (CIC)

Silverstein (5) a établi un score pour déterminer le risque de récurrence locale après traitement conservateur pour un carcinome intracanalair.

Tableau 6. L'Index pronostique de VAN NUYS . Silverstein MJ et al. (Cancer 1996)

	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
Taille tumorale	<=15 mm]15-40 mm]	>40 mm
Marge de tissu sain	>=10 mm	[1-10 mm[<1 mm
Histologie	Grade nucléaire 1 et 2 sans comédocarcinome	Grade nucléaire 1 et 2 avec comédocarcinome	Grade nucléaire 3 avec ou sans comédocarcinome

	Avec radiothérapie	Sans radiothérapie	P
Score 3 ou 4	0%	3%	NS
Score 5,6 ou 7	15%	32%	P=0.017
Score 8 ou 9	55%	55%	Ns

Tableau 7 : Taux de rechute sur un suivi moyen de 8 ans

Le caractère rétrospectif de cette étude et l'absence de reproduction de ces résultats n'ont pas permis de retenir ce score comme un standard.

CUTULI a montré en analyse multivariée que la radiothérapie est le facteur le plus significatif ($p = 0.0001$) dans les carcinomes intracanalaires pour réduire le risque de récurrence locale (31).

Lorsqu'il y a une radiothérapie, les facteurs prédictifs de rechute sont l'âge (moins de 40 ans) avec un $p < 0.0012$ et les marges avec un $p < 0.016$.

II 8 Chimiothérapie néoadjuvante des volumineuses tumeurs

La chimiothérapie néoadjuvante a été proposée pour les tumeurs volumineuses, évitant ainsi dans l'immédiat, une fois sur deux, la mastectomie totale.

Le bénéfice sur la survie, par rapport à la chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré.

Dans l'essai randomisé de l'Institut Curie : sur 390 patientes ayant bénéficié soit d'une radiothérapie +/- chirurgie conservatrice + chimiothérapie adjuvante, soit d'une chimiothérapie néoadjuvante + radiothérapie +/- chirurgie, les taux de conservation mammaire sont respectivement de 77 et de 82 %. Cet essai montre une tendance à une meilleure survie dans le bras chimiothérapie première, mais la différence n'est pas significative ($p=0.039$).

Dans la littérature, les taux de récurrences locales après chimiothérapie néoadjuvante sont mal évalués.

Il n'y a donc pas de consensus, et les patientes sont le plus souvent sélectionnées pour un traitement conservateur à l'aide d'un bilan radiologique et notamment l'IRM préopératoire.

Il semble que les marges doivent être d'au moins de 10 mm, sinon il y a plutôt une indication à la mastectomie totale.

Conclusion

Le traitement conservateur doit avoir 2 buts :

- obtenir un taux de récurrence locale le plus faible : taux annuel inférieur à 1 %.
- obtenir un résultat plastique satisfaisant, ce qui est fonction en grande partie du rapport entre les volumes tumoral et mammaire.

Le challenge est difficile car il faut être large sur le plan carcinologique, avec la nécessité d'un bon résultat plastique, ce qui peut justifier le recours aux techniques de chirurgie oncologique, sans augmenter le taux de mastectomie totale.

La qualité de l'exérèse chirurgicale doit être la plus parfaite possible, avec des marges saines au moins supérieures à 5 mm.

La radiothérapie peut être améliorée par la surimpression du lit tumoral, d'où l'intérêt des clips posés pendant l'intervention chirurgicale.

Certains facteurs restent toutefois indéterminés, ce qui est le cas des embols vasculaires et lymphatiques.

La sélection des patientes est primordiale pour ne pas méconnaître les cancers « multifocaux », à fortiori multicentriques.

Le problème des tumeurs traitées par chimiothérapie néoadjuvante constitue des situations difficiles dont les résultats restent insuffisamment évalués.

Depuis quelques années, les récurrences correspondent cependant le plus souvent à des nouvelles localisations néoplasiques plus qu'à des récurrences vraies.

Il s'agit d'un événement que la radiothérapie réalisée lors du premier temps du traitement ne prévient pas toujours et que seule une mastectomie pratiquée d'emblée aurait pu éviter, sans modifier cependant l'espérance de vie.

La survenue d'une nouvelle localisation ne doit cependant pas remettre en question la pratique du traitement conservateur par association radiochirurgicale.

Références

1. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term result of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990 ; 211 : 250-9.
2. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Rochard F, Le Chevalier T, Lacour J. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol.* 1989 Mar;14(3):177-84.
3. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, 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 Apr 6;332(14):907-1
4. Cutuli BF, Rodier JF, Jaeck D, Janser JC, Renaud R, Vaxman F, Schumacher C, Jung GM, Velten M. [Conservative radiosurgical treatment in in situ ductal cancer of the breast. Analysis of 86 cases] *Presse Med.* 1994 Jul 2-9;23(25):1153-7. Review. French.
5. Silverstein MJ, Poller DN, Barth A, Waisman JR, Jensen JA, Masetti R, Gierson ED, Colburn WJ, Lewinsky BS, Auerbach SL, Gamagami P. Intraductal breast carcinoma: experiences from the Breast Center in Van Nuys, California. *Recent Results Cancer Res.* 1996;140:139-53.
6. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, Kuske R, Taylor M, Barrett W, Fowble B, Haffty B, Schultz DJ, Yeh IT, McCormick B, McNeese M. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):754-63.
7. Fowble B, Hanlon MS, Fein DA, et al. Results of conservative surgery and radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 949-57.
8. Holland R, Veleng SHJ, Hendricks JH, Mravunac M. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 52: 1810-9.
9. Nos C, Bourgeois D, Darles C, Asselain B, Campana F, Zafrani B, Durand JC, Clough K. Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. *Bull Cancer.* 1999 Feb;86(2):184-8.
10. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, Lefranc JP, Uzan S, Lhuillier P, Faivre C, Huart J, Lotz JP, 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 Jan 1; 43(1):25-38.
11. Cowen D, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Resbeult M, Largillier R, Bardou VJ, Viens P, Maraninchi D. Récidives locales après traitement conservateur. *Cancer Radiother* 1998 ; 2 : 460-8.
12. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. 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; 15: 963 -968.
13. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1378-1387.
14. Machtay M, Lanciano R, Hoffman J, Hanks GE. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Aug 30;30(1):43-8.
15. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE, Saidan Z, Lynn J, Stewart JS. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Feb 1;34(3):579-84.
16. Sedlmayer F, Rahim HB, Kogelnik HD, Menzel C, Merz F, Deutschmann H, Kranzinger M. Quality assurance in breast cancer brachytherapy: geographic miss in the interstitial boost treatment of the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Mar 15;34(5):1133-9.
17. Deniaud – Alexandre E, Touboul E, Lefranc JP, Rolland J, Lin L. Association chirurgicale conservatrice des cancers du sein de petit volume : intérêt des clips chirurgicaux dans le lit de tumorectomie. *Cancer Radiother* 2001 ; 5 : 255-61.
18. Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, Johansson U, Riddez L, Sandelin K. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Mar;43(1):73-86.
19. Wazer DE, et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:291-299.
20. Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA, Wimbish KJ, Levine AJ, Gustafson G, Chen PY, Ingold JA, Vicini FA. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Dec;167(6):1409-14.
21. Barthelmes L, Al Awa A, Crawford DJ. Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *EJSO* 2003 ; 29 : 644-648.
22. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE et al. The importance of lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76:259-67
23. Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, Kiviniemi HO. Determinants of positive histologic margins and residual tumour after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol* 1997; 66 (4): 248-53.
24. Beck NE, Bradburn MJ, Vincentini AC, Rainsbury RM. Detection of residual disease following breast-conserving surgery. *British Journal of Surgery* 1998; 85:1273-1276.
25. Horiguchi J, Iino Y, Takei H, Maemura M, Yokoe T, Niibe H, Yamakawa M, Nakajima T, Oyama T, Morishita Y. Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Rep.* 1999 Jan-Feb;6(1):135-8.
26. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR, Connolly JL. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer.* 1996 Nov 1;78(9):1921-8.
27. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y, Mansfield CM. The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2212-20.
28. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 15;43(5):1029-35.
29. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, Jacquemier J, Baurant E, Conte M, Viens P, Largillier R, Puig B, Resbeult M, Maraninchi D. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):305-12.
30. Neuschatz et al. Long term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *American Cancer* 2003.
31. Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R, Servent V, Giard S, Charra-Brunaud C, Lemanski C, Auvray H, Jacquot S, Charpentier JC. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 15;53(4):868-79.

Discussion

Intervention de R Rettori

Ne faut-il pas aussi faire intervenir dans la décision de chirurgie conservatrice ou non la sensibilité différente des cancers canauxaires ou lobulaires à la radiothérapie ?

Réponse de JP Lefranc

La sensibilité considérée comme différente des cancers canauxaires et lobulaires par certains auteurs n'est pas en règle générale retenue comme facteur décisionnel d'une chirurgie conservatrice.

En effet, en dehors de la nécessité impérative d'une chirurgie conservatrice en sone saine avec une marge de sécurité suffisante (5 mm paraît en l'espèce le strict minimum), la difficulté des carcinomes lobulaires réside dans la difficulté à apprécier, tant cliniquement et opératoirement que radiologiquement, voire même au plan anatomo-pathologique, l'extension des lésions, compte tenu de la diffusion « en file indienne » des cellules néoplasiques.

Tout doute sur une résection initiale insuffisante, sur une multifocalité, doit conduire à une réintervention, soit par élargissement de la tumorectomie, soit par mammectomie totale.

Au demeurant, dans la mesure où l'exérèse à visée conservatrice est jugée au plan anatomo-pathologique comme réalisée en zone saine, intervention complétée d'une radiothérapie de qualité, notamment avec un surdosage localisé sur le lit tumoral, le taux de récurrence locale est identique à celui observé dans les carcinomes canauxaires.

Intervention de Y Laburthe-Tolra

Quelle place de l'hormonothérapie dans les cancers de l'ovaire et du sein ?

Réponse de JP Lefranc

Concernant les cancers de l'ovaire, il n'est reconnu aucune place à l'hormonothérapie dans leur traitement, quel qu'en soit le type histologique. Les essais de traitement par anti-oestrogènes n'ont, dans le cadre des cancers du revêtement épithélial, donné aucun résultat probant, malgré la présence fréquente des récepteurs hormonaux, même dans les formes endométrioïdes.

Concernant les cancers du sein, la situation est exactement inverse. Mais l'élément déterminant tant en phase adjuvante, métastatique, et éventuellement néo-adjuvante est l'existence ou non d'une hormono-dépendance, étudiée actuellement par immuno-histochimie sur coupes en paraffine.

Cela est cependant pondéré par deux éléments :

- Certaines localisations métastatiques (hépatiques et globalement viscérales) sont peu ou pas sensibles à l'hormonothérapie ;
- L'existence de récepteurs aux oestrogènes et, dans une moindre mesure, à la progestérone n'implique pas automatiquement une hormono-dépendance clinique, comme en témoigne le gain, certes significatif mais cependant limité, de patientes en vie sans rechute après hormonothérapie adjuvante, qu'il s'agisse de tamoxifène, de suppression ovarienne, ou, plus récemment, d'anti-aromatase. Des phénomènes d'hormono-résistance, initiaux, mais également acquis, ces derniers expliquant l'échappement au traitement hormonal, expliquent cet état de fait.

Plus de la moitié des patientes traitées pour cancer invasif du sein reçoivent actuellement une hormonothérapie, quelles qu'en soient les modalités.

Intervention de B Kron

Quelles sont vos indications de la reconstruction mammaire d'emblée après mammectomies sous cutanées (mammectomie « extra capsulaire » décrite par J Reynier avant les années 70) ? Faut-il dans ce cas enlever le mamelon et la plaque ?

Réponse de JP Lefranc

Il est difficile de répondre à votre question dans la mesure où la mammectomie « extra-capsulaire » décrite par J Reynier n'est plus pratiquée. La technique s'en rapprochant, décrite sous le terme de mastectomie totale conservant l'épithélium cutané (« Skin sparing mastectomy » des auteurs nord-américains) consiste à réaliser l'exérèse complète de la glande mammaire avec la plaque aérolo-mamelonnaire en conservant le maximum de peau et la lame graisseuse sous cutanée porte vaisseaux, dans le but de réaliser une reconstruction immédiate par pose de prothèse rétro-pectorale.

Cette intervention est réalisée :

- Pour des carcinomes intra-canauxaires étendus ne pouvant pas bénéficier d'un traitement conservateur, éventuellement associés à un contingent invasif, la nécessité d'une radiothérapie postopératoire (notamment des malades N+) en limitant sans l'interdire les indications ;
- Dans le cadre des mammectomies prophylactiques pour mutation génique.