

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Chimiothérapie néo-adjuvante

L. MAURIAC, N. MADRANGES, M. DEBLED, H. BONNEFOI *
(Bordeaux)

Les thérapeutiques néo-adjuvantes sont apparues dans les années 80, lorsque les chimiothérapies palliatives ayant fait la preuve de leur efficacité, on a voulu améliorer le pronostic loco-régional et général des femmes ayant un cancer du sein inflammatoire ou localement avancé. Par la suite, devant l'efficacité de ces chimiothérapies, leurs indications se sont étendues aux tumeurs de meilleur pronostic, dites opérables d'emblée. Il est donc nécessaire de rappeler les objectifs de ces traitements, de préciser qui peut en bénéficier et avec quels moyens. Par ailleurs, comme ces traitements médicaux doivent être suivis d'un traitement local, l'évaluation de leur efficacité immédiate ou différée se doit d'être faite ; cette évaluation peut aider à prédire la résistance aux traitements proposés et à évaluer le risque secondaire de récurrence locale.

* Département d'Oncologie Médicale - Institut Bergonié - Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - 229 cours de l'Argonne - 33076 Bordeaux cedex
E-mail : mauriac@bergonie.org

OBJECTIFS DES TRAITEMENTS NÉO-ADJUVANTS

Ils sont au nombre de trois :

- réduire le risque de métastase et la mortalité,
- améliorer les possibilités des traitements locaux,
- améliorer nos connaissances sur la biologie des tumeurs pour mieux évaluer les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements médicaux.

Il a été montré que les patientes ayant un cancer inflammatoire ou un cancer localement avancé avaient une meilleure survie quand leur traitement local était précédé d'une chimiothérapie néo-adjuvante [1, 2]. De même, en cas de tumeur dite « opérable d'emblée », dont la taille ne permet pas un traitement conservateur chirurgical de première intention, la chimiothérapie néo-adjuvante est aussi performante que la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et de survie sans récurrence métastatique [2, 3].

Concernant les tumeurs opérables d'emblée, toutes les études randomisées de chimiothérapie néo-adjuvante montrent une amélioration du taux de conservation mammaire [4-9]. Nous verrons plus loin que l'obtention d'une conservation mammaire laisse cependant un risque de récurrence ultérieure qui ne doit pas être négligé.

Ainsi les patientes tirent-elles toutes un bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante lorsqu'elles ont une indication à recevoir ce traitement en postopératoire. Mais les bénéfices concernant une meilleure approche de la biologie cellulaire tumorale ne doivent pas être minimisés, même si, à l'heure actuelle, on ne peut encore les utiliser en pratique courante [10-16].

CANDIDATES AUX THÉRAPEUTIQUES NÉO-ADJUVANTES

Il faut en effet ici signaler qu'à côté de la chimiothérapie, l'hormonothérapie a une place à tenir. Toute patiente dont la taille tumorale initiale ne permet pas un accès direct à un traitement chirurgical conservateur peut bénéficier de ces thérapeutiques. Le choix doit alors être fait entre la chimio et l'hormonothérapie.

La chimiothérapie doit être privilégiée lorsque la tumeur exprime des facteurs de bonne chimiosensibilité, comme l'absence totale de récepteur stéroïdiens, la présence d'un grade histologique élevé, un

taux de prolifération élevé avec un Ki67 haut ou lorsque la masse tumorale est volumineuse ou rapidement évolutive.

L'hormonothérapie peut être proposée chez des femmes post-ménopausées qui ne sont pas candidates à recevoir une chimiothérapie, soit parce qu'elles ne pourraient pas supporter ce type de traitement (âge, comorbidités), soit parce qu'elles ont des critères de chimiorésistance ou des critères de forte hormonosensibilité ; ceux-ci sont représentés par une positivité des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone, un bas grade, un type histologique lobulaire infiltrant ou un Ki67 bas [17].

CHIMIOTHÉRAPIES NÉO-ADJUVANTES UTILISABLES

Les traitements à base d'anthracyclines et de taxanes sont les plus souvent utilisés. Il est possible de prescrire des anthracyclines seuls, comme cela était fait dans les années 1990 [18], les prescrire en association avec les taxanes, soit sur un mode séquentiel soit sur un mode combiné.

Plusieurs essais sont actuellement publiés avec ce type d'association. Le NSABP B27, avec 2 411 patientes, compare 3 bras : doxorubicine et cyclophosphamide (AC) suivi de chirurgie, ou la même stratégie suivie de docétaxel (D) ou AC, puis D précédant la chirurgie. L'adjonction de D avant la chirurgie augmente le taux de réponse clinique (63,6 % *vs* 40,1 ; $p < 0,001$) et de réponse histologique complète (pCR) (26,1 % *vs* 13,7 % ; $p < 0,001$) par rapport à AC [19]. La proportion de patientes chez lesquelles on ne retrouve pas d'atteinte ganglionnaire est plus grande quand du D est ajouté à AC en néo-adjuvant (58,2 % *vs* 50,8 % ; $p < 0,001$). Ces deux derniers éléments laisseraient penser que la survie ait pu être améliorée par l'adjonction de D ; malheureusement, la survie globale comme la survie sans récurrence sont équivalentes qu'il y ait ou non du D [3].

Une étude de taille beaucoup plus petite, avec 168 patientes, évalue l'intérêt de faire suivre 4 cures d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (AC vincristine prednisone : CVAP) par 4 cures complémentaires de D [20]. Les taux de réponses cliniques et histologiques sont améliorés par le D, que les tumeurs régressent initialement sous CVAP ou non.

L'étude GeparDuo, avec 913 patientes, compare l'association AD dose dense (4 cures tous les 14 jours avec du G-CSF) à l'association AC

puis D (4 cures tous les 21 jours) [21]. Le taux de pCR est plus grand en cas de traitement séquentiel (14,3 % *vs* 7,0 % ; $p < 0,001$), sans que là aussi une différence en termes de survie apparaisse.

Le même groupe évalue actuellement l'adjonction de la capécitabine à la chimiothérapie néo-adjuvante : l'étude GeparQuattro, avec 1 510 patientes, compare 4 cures d'épirubicine cyclophosphamide (EC) suivies de 4D à 4EC suivi de 4D et capécitabine (par cure de 14 jours) - traitement concomitant - et à 4EC suivi de 4D puis de 4 capécitabine (14 jours) - traitement séquentiel - [22]. À ce jour, il n'y a pas de différence en termes de pCR.

En France, l'association la plus fréquemment utilisée fait appel à 3 cures de FEC100 suivies de 3 cures de docétaxel, association choisie par extrapolation des résultats présentés en phase adjuvante [23].

DURÉE DES CHIMIOTHÉRAPIES NÉO-ADJUVANTES

Il est actuellement admis que la chimiothérapie doit précéder intégralement le geste chirurgical [17]. L'étude NSABP B27 n'a pas permis de montrer que la prolongation de la chimiothérapie au-delà du geste local pouvait améliorer la survie [3].

En cas de reliquat tumoral macroscopique après chimiothérapie néo-adjuvante, on pourrait se demander si la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante sans résistance croisée avec la chimiothérapie néo-adjuvante pourrait améliorer la survie globale et sans rechute. Aucune étude ayant utilisé anthracyclines et taxane n'a été réalisée [24].

Par ailleurs, il n'est pas prouvé que prolonger la chimiothérapie au-delà de 6 cures améliore les taux de pCR, comme le montre l'étude GeparTrio [25].

THÉRAPIES CIBLÉES

L'apport du trastuzumab dans l'arsenal thérapeutique, en phase palliative [26] comme en phase adjuvante [27], a permis son utilisation en phase néo-adjuvante. Les études connues font appel à peu de patientes, mais les résultats constatés en termes de pCR sont tellement significatifs que le trastuzumab doit être associé à la chimiothérapie

néo-adjuvante en cas d'hyperexpression (3+ en immunohistochimie) [28] ou d'amplification (techniques de FISH ou de CISH) [29] de l'oncogène HER 2neu [17].

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de prescrire le trastuzumab avec des anthracyclines du fait de la cardiotoxicité potentielle de cette association et cela malgré les résultats présentés par l'équipe du MD Anderson : celle-ci montre en effet des taux de pCR de 60 % mais avec un trop faible nombre de patientes (n = 40) et un recul insuffisant (suivi médian de 19 mois) [30]. L'association aux taxanes est recommandée, avec du paclitaxel [31] mais surtout du docétaxel [32, 33]. Dans l'étude de Coudert où est associée au trastuzumab une chimiothérapie comportant docétaxel et carboplatine, les taux de pCR atteignent les 40 %. Des taux comparables sont obtenus dans l'étude allemande GeparQuattro. Des études de plus grande envergure sont attendues, évaluant trastuzumab et lapatinib (anti tyrosine kinase multicible) : étude 10054 de l'EORTC (Lapatax) et étude BIG 2-06 (Neo ALTTO).

À côté de la cible des tyrosines kinases existe la cible, beaucoup plus vaste, de l'angiogénèse. Le bévacizumab a des propriétés anti-angiogéniques sur des tumeurs localement avancées [34]. Les anti-angiogènes ont donc certainement une place à tenir dans l'arsenal thérapeutique néo-adjuvant.

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE TUMORALE

Avant le début d'une chimiothérapie néo-adjuvante, une évaluation précise des lésions tumorales doit être faite. En effet, en cas de multicentricité reconnue, tant par imagerie que par histologie (microbiopsies), un traitement chirurgical conservateur pourrait d'emblée être contre-indiqué, même en cas de régression tumorale satisfaisante sous chimiothérapie néo-adjuvante. Dans l'expérience du MD Anderson de Houston, le taux de récurrence locale après chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie conservatrice est de 10 % à 10 ans ; le risque de récurrence locale est corrélé avec l'importance de l'atteinte ganglionnaire initiale (N2 ou N3), la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales, la présence d'une multifocalité sur la lésion résiduelle et la taille de celle-ci supérieure à 2 cm [35].

En cours de traitement, la surveillance clinique d'une chimiothérapie néo-adjuvante reste capitale pour dépister une progression rare mais toujours possible, quoique faible (3 % dans l'étude princeps

du NSABP) [7]. Dans ce cas, l'attitude thérapeutique n'est pas univoque : passage à une chimiothérapie autre sans résistance croisée avec la précédente, traitement local s'il est possible ou proposition d'un traitement à l'étude si la lésion n'est pas opérable [24]. Une évaluation doit être faite systématiquement avant la troisième ou quatrième cure, le moment de celle-là dépendant du type de chimiothérapie administrée [17]. Une régression clinique précoce après 2 cures révolues semble être prédictive d'une réponse objective tant clinique que pathologique [36]. Dans ce cas, il est souhaitable de faire poser un clip radio-opaque sous contrôle échographique afin d'aider au repérage du lit tumoral lors de la chirurgie ultérieure [37] et pour l'évaluation anatomopathologique [24].

En fin de traitement de chimiothérapie, une évaluation du reliquat tumoral par imagerie reste indispensable pour l'aide à la décision du traitement chirurgical conservateur : examen clinique, mammographie et échographie doivent être faits avant le geste chirurgical. La pratique d'une IRM systématique n'est pas indispensable à ce stade du traitement, sauf pour préciser une éventuelle multifocalité qui n'aurait pas été diagnostiquée auparavant [38] et qui contre-indiquerait ainsi un geste chirurgical conservateur [37].

L'analyse anatomopathologique de la pièce d'exérèse permet de dire si la chimiothérapie néo-adjuvante a obtenu une pCR, tant au niveau du sein qu'au niveau des ganglions axillaires. L'obtention d'une pCR reste un facteur pronostique favorable en termes de rechute et de survie globale, mais elle ne permet pas de moduler la prise en charge ultérieure par la prolongation du protocole initial ou par le passage à une autre chimiothérapie sans résistance croisée [24].

Prédiction de la résistance à la chimiothérapie

Prédire une non-réponse à la chimiothérapie permet de ne pas soumettre la patiente à un traitement agressif dont elle ne bénéficierait pas tant pour la conservation de son sein que pour sa survie. L'absence de réceptivité hormonale reste le facteur prédictif le plus utilisé, bien que les taux de réponse histologique complète restent inférieurs à 50 % [39]. À l'inverse, on sait que les tumeurs hormonosensibles peuvent tirer un bénéfice d'une hormonothérapie néo-adjuvante que ce soit avec du tamoxifène [40] ou avec des anti-aromatases [41, 42]. Sur le plan histologique, il semble que les carcinomes lobulaires infiltrants tirent un moindre bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante en termes de conservation mammaire que les canaux infiltrants, bien que la survie des lobulaires soit meilleure [43-45].

D'autres facteurs prédictifs existent comme la topo II isomérase ou HER 2, corrélés à la chimio-sensibilité aux anthracyclines [46] mais les résultats doivent être confirmés [10].

D'autres moyens comme l'utilisation de nomogrammes peuvent être utiles pour la prédiction de la pCR [47].

La mise en place d'un profil d'expression génique, prédictif de la sensibilité ou de la résistance à tel ou tel type de chimiothérapie est en cours d'évaluation [17].

Enfin, concernant l'imagerie, l'utilisation du pet scan pour prédire la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante est également en cours d'évaluation et semble prédictif de la régression tumorale après 2 cures de chimiothérapie [48] ou après hormonothérapie néo-adjuvante [49].

TRAITEMENTS LOCAUX

Ils associent chirurgie et radiothérapie, tant au niveau du sein que des aires ganglionnaires.

La chirurgie du sein après chimiothérapie néo-adjuvante obéit aux mêmes règles carcinologiques que la chirurgie de première intention, afin de contrôler au maximum le risque de récurrence loco-régionale [37]. Plusieurs facteurs sont prédictifs d'une récurrence locale après chimiothérapie néo-adjuvante. Ils doivent être mis en balance avec le risque de récurrence métastatique lorsqu'est prise la décision de conserver ou non le sein. L'équipe du MD Anderson retient comme facteurs prédictifs d'une récurrence loco-régionale la présence d'une atteinte clinique ganglionnaire axillaire fixée ou d'une atteinte sus-claviculaire, un reliquat tumoral histologique de plus de 2 cm, un reliquat histologique multifocal, la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales [50].

La chirurgie axillaire est ici plus thérapeutique que d'évaluation pronostique même si la persistance d'un envahissement ganglionnaire post-chimiothérapie est un facteur pronostique très défavorable en termes de survie [24].

La pratique du ganglion axillaire sentinelle (GAS), pour éviter un curage, peut s'envisager en cas d'absence de reliquat clinique axillaire au moment de la chirurgie. Si cette technique est retenue, il faudra que l'analyse histologique des ganglions fasse appel à des techniques immunohistochimiques (cytokératines) pour pouvoir affirmer que l'aisselle est vierge de tout reliquat tumoral [17].

CONCLUSION

Si la chimiothérapie néo-adjuvante est entrée dans la routine thérapeutique, elle doit être menée au sein d'une équipe pluridisciplinaire, gage d'une prise en charge optimale tant pour la patiente que pour la recherche clinique. En effet, la stratégie néo-adjuvante est le terrain idéal pour approcher de nouveaux moyens d'évaluation de l'efficacité anti-tumorale et mettre en place de nouveaux essais thérapeutiques [51].

Résumé

La chimiothérapie néo-adjuvante répond à plusieurs objectifs, dominés par l'obtention d'une conservation mammaire. Les patientes qui peuvent en bénéficier sont traitées par des protocoles modernes, faisant appel aux anthracyclines, aux taxanes et maintenant à la biothérapie. À côté de cet objectif thérapeutique existe aussi un objectif de recherche qui vise à mettre en évidence des facteurs prédictifs de la réponse à telle ou telle chimiothérapie. Pour ce faire, l'évaluation de la réponse tumorale doit être faite de façon objective et de nouveaux moyens sont à l'étude pour prévoir cette réponse.

La pluridisciplinarité est capitale pour que la chimiothérapie néo-adjuvante puisse être intégrée dans une stratégie thérapeutique optimale.

Mots clés : chimiothérapie néo-adjuvante, traitement conservateur, thérapies ciblées, traitements loco-régionaux

Bibliographie

- [1] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
- [2] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-9.
- [3] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
- [4] Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debléd M et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52.
- [5] Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1179-84.
- [6] Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93-100.
- [7] Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
- [8] Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994;30A:645-52.
- [9] Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van De Velde CJ. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003;39:2192-9.
- [10] Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:736-44.
- [11] André F, Mazouni C, Liedtke C, Kau SW, Frye D, Green M et al. HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:183-90.
- [12] Chang JC, Makris A, Gutierrez MC, Hilsenbeck SG, Hackett JR, Jeong J et al. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:233-40.
- [13] Di Leo A, Tanner M, Desmedt C, Paesmans M, Cardoso F, Durbecq V et al. p-53 gene mutations as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated with doxorubicin or docetaxel in the context of a phase III clinical trial. *Ann Oncol* 2007;18:997-1003.
- [14] Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007;110:1687-96.
- [15] Mina L, Soule SE, Badve S, Baehner FL, Baker J, Cronin M et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:197-208.
- [16] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 2007;8:1071-8.
- [17] Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18:1927-34.
- [18] Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al.

Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21:843-50.

[19] Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-74.

[20] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-66.

[21] Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.

[22] Von Minckwitz G, Rezaï M, Loibl S et al. Evaluating the efficacy of capecitabine given concomitantly or in sequence to epirubicin/cyclophosphamide-docetaxel as neoadjuvant treatment for primary breast cancer. First efficacy analysis of the GBG/AGO intergroup study « Geparquatro ». Presented at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13-16. *Breast Cancer Res Treat* 2007.

[23] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.

[24] Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von MG et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814-9.

[25] Von Minckwitz G, Blohmer JU, Vogel C et al. Comparison of neoadjuvant 6 vs 8 cycles of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) in patients early responding to TACx2: the GEPARTRIO study. *J Clin Oncol* 2006;24:18S.

[26] Amar S, Moreno-Aspitia A, Perez EA. Issues and controversies in the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109: 1-7.

[27] Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1734-6.

[28] Lacroix-Triki M, Mathoulin-Pelissier S, Ghnassia JP, Macgrogan G, Vincent-Salomon A, Brouste V et al. High inter-observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER-2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEP-PICS study. *Eur J Cancer* 2006;42:2946-53.

[29] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.

[30] Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Peintinger F, Broglio K, Symmans WF, Kau SW et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007;110:1195-200.

[31] Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53.

[32] Couderc BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-I trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2678-84.

[33] Untch M, Rezaï M, Loibl S, Fasching P, Huober J, Tesch H et al. Neoadjuvant treatment of HER2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly with epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel ± capecitabine. First analysis of efficacy and safety of GBG/AGO multicenter intergroup-study « GeparQuatro ». *Eur J Cancer* 2008;6[7]:47.

[34] Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:769-77.

- [35] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-12.
- [36] Beresford MJ, Stott D, Makris A. Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:337-42.
- [37] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 2008;26:791-7.
- [38] Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2008;98:289-93.
- [39] Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012-7.
- [40] Mauriac L, Debled M, Durand M, Floquet A, Boulanger V, Dagada C et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13:293-8.
- [41] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.
- [42] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12:1527-32.
- [43] Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretiere JM, Bouita L, Cohen-Solal C et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 2006;17:1228-33.
- [44] Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23:41-8.
- [45] Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004;40:342-51.
- [46] Macgrogan G, Rudolph P, Mascarel I, Mauriac L, Durand M, Avril A et al. DNA topoisomerase II alpha expression and the response to primary chemotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:666-71.
- [47] Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8331-9.
- [48] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Champion L et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366-72.
- [49] Linden HM, Stekhova SA, Link JM, Galloway JR, Livingston RB, Ellis GK et al. Quantitative fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2793-9.
- [50] Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103: 689-95.
- [51] Wolff AC, Berry D, Carey LA, Colleoni M, Dowsett M, Ellis M et al. Research issues affecting preoperative systemic therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:806-13.