

Recommandations 2013 de la conférence de consensus de Saint-Paul-de-Vence

Cancers du sein T1abN0M0. Recommandations en 2013

Coordination : P. COTTU
Oncologie médicale, Institut Curie, Paris

CARACTÉRISATION ET PRISE EN CHARGE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES PETITES TUMEURS DU SEIN M. LACROIX-TRIKI

Pathologiste, département de biologie et de pathologie, Institut Claudius Regaud,
20-24 rue du Pont Saint-Pierre, 31052 Toulouse cedex

Définition

En France, la définition usuelle d'une tumeur du sein de petite taille correspond à une tumeur ne dépassant pas 1 cm. La classification des cancers du sein selon leur taille fait partie intégrante de la stadification TNM des tumeurs du sein, dont la dernière version a été publiée en 2010 [1]. Selon cette classification, les carcinomes infiltrants infra-centimétriques sont classés en :

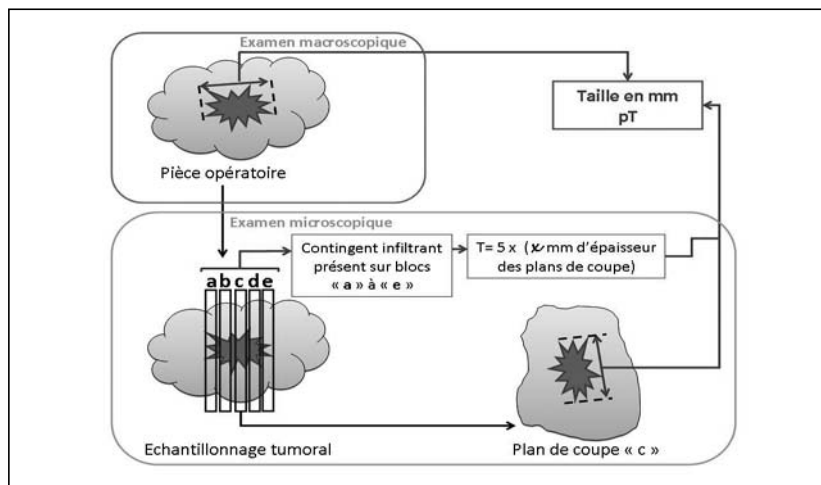
- T1mi : micro-invasion ≤ 1 mm, définie comme une extension des cellules cancéreuses au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion, sans faire la somme des sites [2] ;
- T1a : > 1 mm et ≤ 5 mm ;
- T1b : > 5 mm et ≤ 10 mm.

Le cas particulier des carcinomes micro-invasifs, souvent associés à un carcinome *in situ* étendu de haut grade et correspondant vraisemblablement à une entité de physiopathologie distincte [3], ne sera pas abordé dans ce chapitre, restreint aux tumeurs classées T1a et T1b.

La classification TNM distingue la taille d'une tumeur selon qu'elle est déterminée cliniquement (T) ou par le pathologiste sur pièce opératoire (pT), le pT constituant clairement le stade définitif pris en compte dans les décisions thérapeutiques ultérieures. En préambule, il paraît donc important de rappeler le protocole utilisé par les pathologistes pour mesurer la taille d'une tumeur, issu de recommandations internationales telles que celles émises par le Collège des Pathologistes Américains (CAP) [4]. De façon optimale, la taille tumorale est d'abord mesurée sur pièce opératoire fraîche avant fixation, la fixation entraînant des phénomènes de rétraction tissulaire avec une réduction volumétrique de l'ordre de 20 % pour le formol. Après encrage de la pièce opératoire pour repérage des berges d'exérèse chirurgicales, le pathologiste incise la pièce opératoire sur la tumeur et effectue une première mesure macroscopique de la tumeur dans son plus grand axe (Figure 1). Après fixation, la taille du contingent invasif est également mesurée par examen microscopique des prélèvements effectués sur la tumeur. En effet, les éléments carcinomateux infiltrants peuvent s'étendre plus dans le tissu mammaire adjacent qu'initialement évalué en macroscopie, notamment dans le cas des carcinomes de type lobulaire infiltrant. Cette mesure à l'examen microscopique est effectuée soit par mesure du plus grand axe tumoral invasif sur une coupe histologique, soit par évaluation du nombre de blocs adjacents comportant du carcinome infiltrant (Figure 1). Ainsi, la détermination de la taille tumorale histologique (pT) intègre à la fois des données de l'examen macroscopique et microscopique (Figure 1). En cas de foyers multiples, seule la taille du foyer le plus volumineux est prise en compte (les différentes tailles ne doivent pas être additionnées) [4]. La mesure de taille n'inclut pas le contingent *in situ* adjacent [4].

Point important à souligner pour les tumeurs infra-centimétriques, l'appréciation de la taille tumorale histologique (pT) exacte sur pièce opératoire peut dans certains cas être considérablement gênée, voire rendue impossible, par les biopsies antérieures (a fortiori en cas de macrobiopsies). Il n'est alors pas recommandé d'additionner les tailles mesurées sur les fragments biopsiques (d'autant que l'estimation de taille est difficile sur biopsies car matériel fragmenté) et la pièce opératoire [4]. Le pathologiste précise dans son compte rendu la taille du foyer invasif le plus volumineux avec des réserves émises liées au morcellement de la tumeur ; la prise en compte de la taille clinique (imagerie) pour le TNM définitif est alors souhaitable [4].

Figure 1 – Méthode de mesure de taille tumorale



Évaluation histopathologique

Quelle que soit sa taille, tout cancer infiltrant du sein doit être caractérisé sur le plan histopathologique suivant les recommandations internationales [4] et nationales [5]. Les données minimales à renseigner sont ainsi :

- type histologique selon la classification OMS en vigueur [2] ;
- grade histologique de Elston et Ellis [6] ;
- présence ou non d'un contingent *in situ* : préciser le pourcentage du volume tumoral, le type histologique et le grade ;
- foyer unique ou multiple ;
- marge d'exérèse (en mm) : non évaluables/saines/atteintes (préciser le type histologique et la topographie si déterminable) ;
- présence ou non d'embolies vasculaires péri-tumorales ;
- statut des récepteurs hormonaux (RH) (récepteur des œstrogènes [RE] et récepteur de la progestérone [RP]) selon les recommandations publiées [7]. En France, le *cut-off* de positivité utilisé reste cependant à 10 % de cellules marquées. Une étude récente montre que les tumeurs présentant entre 1 et 9 % de cellules marquées ont un profil transcriptomique plutôt de type RH- [8] ;

- statut HER2 suivant les recommandations nationales et internationales en vigueur [9,10]. Il est bien précisé dans ces recommandations que le statut HER2 doit être déterminé pour toute tumeur infiltrante quelle que soit sa taille ;
- examen des ganglions régionaux : préciser le type de procédure (ganglion sentinelle ou curage), le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques le cas échéant, et la taille de la plus grande métastase ;
- à l'issue de l'ensemble de cette caractérisation, le stade pT/pN est mentionné selon la classification en cours [1].

Spécificités techniques

Pour les tumeurs T1a/b du sein, le caractère exigü du matériel tumoral justifie une prise en charge technique particulière. Tout d'abord, les prélèvements biopsiques peuvent s'avérer être au final le seul matériel disponible pour l'analyse histopathologique tumorale. Des mesures techniques simples permettent d'économiser au maximum ce matériel précieux :

- s'ils sont multiples, inclure les prélèvements biopsiques dans des cassettes différentes (soit faire au moins 2 blocs en paraffine) ;
- s'efforcer de ne pas épuiser les blocs en paraffine lors de la coupe ;
- dans la semaine qui suit sa coupe, garder le « ruban » pour les techniques complémentaires éventuelles (immunohistochimie, hybridation *in situ*...) ; le phénotype tumoral (statut RH et HER2) pour les T1a/b est à envisager de façon optimale sur le matériel biopsique initial en raison de la potentielle absence de tumeur résiduelle sur pièce opératoire.

Les mêmes principes simples peuvent s'appliquer à la pièce opératoire, toutes ces mesures permettant finalement de conserver du tissu tumoral dans les archives pour éventuelles analyses ultérieures.

Enfin, comme elle peut considérablement gêner la mesure précise de la taille tumorale, l'exigüité du matériel tumoral peut également rendre certaines caractérisations histopathologiques difficiles voire impossible. Il est rappelé que l'examen extemporané n'est pas recommandé pour des tumeurs infra-centimétriques [9]. La réalisation d'un prélèvement pour cryopréservation (tumorothèque) n'est également pas souhaitable, sauf décision avisée du pathologiste. Sur le plan de l'analyse microscopique, le grade histopronostique de Elston et Ellis, qui nécessite un compte mitotique sur 10 champs au fort grossissement

[6], peut s'avérer non réalisable sur une tumeur T1a. L'immunomarquage Ki67 peut alors aider le pathologiste pour l'évaluation de l'index de prolifération tumorale. La place des tests diagnostiques moléculaires (e.g. Oncotype DX[®], PAM50, grade génomique), a fortiori ceux utilisant du tissu congelé (e.g. Mammaprint[®], UPA-PAI1), reste très limitée voire techniquement impossible pour les T1a [10].

Caractéristiques histopathologiques (Tableau 1)

Les tumeurs du sein T1a/b correspondent le plus souvent à des carcinomes de type canalaire (71 à 78 %) [3, 10-16], de bas grade (19 à 51 %) [3, 11, 14, 15], faiblement proliférants (52 à 95%) [3, 10, 11], sans embolies vasculaires carcinomateux péri-tumoraux (80 à 96 %) [3, 10, 11]. Les types histologiques spéciaux les plus fréquemment représentés sont les carcinomes de type lobulaire (3 à 9 %) ou mixte (0,6 à 12 %), tubuleux (2 à 9 %), et mucineux (1 à 15 %) [3, 10-12, 14, 15].

La grande majorité des cancers du sein T1a/b exprime les RH (de 76 à 98 % selon les séries), le plus souvent de façon forte et diffuse [3, 10, 11, 14, 15]. Une surexpression de HER2 est retrouvée en moyenne dans 6 % des cas (de 4 à 14 % selon les séries) [3, 11, 15, 17-21]. Comparés aux cancers HER2-, les carcinomes surexprimant HER2 sont plus fréquemment des tumeurs T1mic/T1a, de haut grade et proliférantes (Ki67 \geq 20 %), RH-, avec carcinome *in situ* étendu ou multifocal, observées chez des femmes jeunes [3, 11, 19].

Concernant la répartition des sous-types moléculaires réalisée à l'aide marqueurs immunohistochimiques [22, 23] parmi les tumeurs du sein pT1a/b, plusieurs études ont montré la forte prévalence des tumeurs de type luminal A (de 52 à 86 %) et B (de 12 à 37 %) [3, 11]. De façon attendue, les sous-types HER2 (de 1 à 5 %) et triple négatif (de 1 à 14 %) sont beaucoup moins fréquents [3, 11, 13, 16].

Tableau 1 - Caractéristiques histopathologiques

	Hanrahan (2007) [16]	Kennedy (2007) [19]	Curigliano (2009) [22]	Gonzalez- Angulo (2009) [15]	Garassino (2009) [14]	Sanchez- Munoz (2010) [17]	Theriault (2011) [18]	Cancello (2011) [3]	Lacroix- Triki (2012) [13]	Joensuu (2003) [23]	Park (2012) [12]
Population	T1a,b NO	T1a,b NO	T1a,b NO	T1a,b NO	T1a,b NO#	T1mic,a,b NO	T1a,b NO	T1mic,a,bNO	T1a,b NO	T1 NO	T1b,c NO
N	51246	123212	2130	965	58	238	1012	1691	375	852	1043
Type histologique											
Canalaire	77 %	74-76 %		77 %	71 %	73 %	78 %	75 %	72 %	70 %	73-75 %
Lobulaire	6 %	6 %			3 %	8 %		9 %	9 %	17 %	3-5 %
Mixte	5 %	3-6 %						12 %	1 %		0,6-1 %
Tubuleux		4-5 %							9 %		2-3 %
Mucineux	3 %	2-3 %							1 %		13-15 %
Papillaire									0,5 %		1 %
Micropapillaire									2 %		1 %
Cribiforme									0,5 %		0,4 %
Grade											
I	33 %	78-82 %			47 %	39 %		42 %	51 %	40 %	19-35 %
II	46 %	17-21 %			43 %	48 %		46 %	40 %	44 %	45-60 %
III	21 %				10 %	13 %		12 %	9 %	16 %	19 %
Présence d'embolies											
RH+	83 %	80-86 %		83 %	8 %	83 %	76 %	5 %	4 %		15-20 %
HER2+			7 %	10 %	93 %	14 %	9 %	89 %	93 %	73 %	98 %
Ki67 bas*					5 %			10 %	4 %	69 %	
								52 %	95 %		62-87 %
Classification moléculaire [§]											
Luminal A								52 %	86 %		
Luminal B								37 %	12 %		
HER2+			3 %	3 %				5 %	1 %		
HER2+				12 %			14 %	6 %	1 %		
Triple négatif											

* cut-off variable selon les études (de <14 % à <25 %) ; & effectuée à partir de marqueurs immunohistochimiques (Luminal A : RE > 0 ou RP > 0 et Ki67 < 14 % et HER2-, luminal B : RE > 0 ou RP > 0 et Ki67 ≥ 14 % ou HER2+, HER2 : RE = 0 et RP = 0 et HER2+, triple négatif : RE = 0 et RP = 0 et HER2-). # la publication étudiait les T1N0M0, mais seules les données des T1ab sont rapportées dans ce tableau.

BILAN D'EXTENSION MÉTASTATIQUE DES PT1AB, PNO

W. JACOT

Oncologie médicale, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier

En l'absence de symptôme évocateur d'une métastase, se pose la question de l'intérêt de réaliser un bilan d'extension métastatique après prise en charge chirurgicale d'un cancer du sein localisé. L'indication doit tenir compte de la probabilité de découvrir une maladie métastatique, du risque de faux positifs (et donc du risque iatrogénique associé), de l'impact qu'aurait la découverte d'une métastase asymptomatique sur la stratégie thérapeutique et de l'impact de ce changement de stratégie sur le pronostic de la maladie. Cette question est d'autant plus cruciale dans une population à pronostic globalement très bon, telle celle des tumeurs pT1ab, pN0.

Prévalence des métastases synchrones asymptomatiques dans les cancers du sein infra-centimétriques sans atteinte ganglionnaire

Une revue systématique de la littérature s'est récemment intéressée à la question [24]. Vingt-deux études, publiées entre 1995 et 2011 et évaluant la prévalence des métastases à distance asymptomatiques chez des patientes atteintes de cancer du sein par les examens radiologiques conventionnels, la TEP-TDM au 18FDG ou les deux, ont été retenues, représentant un total de 14 824 patientes. Sept études utilisant des méthodes d'imagerie conventionnelle fournissaient spécifiquement des données sur les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I (pT1, pN0, 3 976 patientes) [25-31], aucune ne donnait spécifiquement de résultats au sein de la population des tumeurs pT1ab, pN0, mais il peut être raisonnablement extrapolé que la prévalence des métastases dans cette population est inférieure aux chiffres rapportés pour l'ensemble de la population pT1, pN0. Une atteinte métastatique était constatée dans 0,2 % des cas (7 études, 0 à 5,1 %). Dans les 3 études renseignant la distribution par sites métastatiques [27, 28, 31], les métastases osseuses se révélaient les plus fréquentes (0-5, 1 %), suivies des métastases hépatiques (0-1, 6 %) et pulmonaires (0-0, 2 %).

La revue de la littérature du rapport du Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative [32], basée sur des études plus anciennes (1966-1998), rapportait quant à elle une incidence plus faible (prévalence de 0,5 % dans

les stades I, IC95 % 0,1-0,9 %), pouvant traduire une amélioration des capacités diagnostiques des techniques d'imagerie médicale utilisées.

Dans l'étude de Muller *et coll.* [33] portant sur 466 patientes prises en charge entre 2003 et 2006, aucune des patientes atteintes d'un cancer pT1a ou pT1b n'a été diagnostiquée métastatique au bilan d'extension à distance (effectif non précisé, 213 pT1).

De même, dans l'étude de Schneider *et coll.* [34], aucune des 53 patientes atteintes d'un cancer pT1ab, pN0 n'a été diagnostiquée métastatique au bilan d'extension à distance.

Notion de bénéfique/risque : les faux positifs

Etant donné la très faible prévalence de métastases asymptomatiques diagnostiquées lors du bilan initial, la question se pose donc du risque lié au surdiagnostic (faux positifs). Dans l'étude de Barrett *et coll.* [25], aucune vraie atteinte métastatique synchrone n'a été diagnostiquée chez les 992 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I, alors que dans le même temps, 14 cas de faux positifs (2,4 %) ont été enregistrés.

Le problème se révèle encore plus épineux en ce qui concerne les nodules pulmonaires. Dans l'étude de Lee *et coll.* [35], sur 802 patientes prises en charge dans leur unité entre 2002 et 2008 pour un cancer du sein localisé (tous stades confondus) et ayant réalisé un scanner thoracique de stadification, 34 patientes (4,2 %) présentaient des nodules pulmonaires de nature indéterminée. Avec un recul médian de 18 mois (10-72), 6 des 7 cas (86 %) avec un nodule unique infra-centimétrique présentaient une imagerie stable, le nodule ayant même régressé dans le septième cas. Pour ce qui est des nodules multiples infra-centimétriques, l'imagerie restait stable chez 17 des 19 patientes (89 %), seuls deux cas (avec 5-10 nodules au scanner initial) ont présenté une progression. *A contrario*, les 8 patientes avec des nodules supra-centimétriques ont présenté une progression lors du suivi radiologique.

Dans la série sud-coréenne rapportée par Kim *et coll.* [28], 1 703 patientes ayant réalisé un scanner thoraco-abdominal pré-chirurgical entre janvier 2006 et juin 2009 ont été analysées. Chez les 448 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I, un cas de métastase pulmonaire a finalement été retenu, alors que 61 patientes étaient classées comme présentant une anomalie à l'imagerie. *In fine*, dans l'ensemble de la population, la valeur prédictive positive du scanner thoraco-abdominal pré-thérapeutique a été évalué à 11,3 % pour ce qui est des métastases pulmonaires, et 18,4 % pour les métastases hépatiques.

Ces deux études illustrent bien, sur des séries de patientes prises en charge avec des équipements radiologiques récents, la forte incidence de faux positifs, associée à une très faible prévalence de métastases asymptomatiques synchrones.

Recommandations actuellement disponibles

Ces données se reflètent très bien dans les recommandations actuelles, tant du NCCN (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) que de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>), à savoir que : « Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique chez ces patientes, en l'absence de point d'appel clinique ».

Conclusion

Il n'existe actuellement pas d'évidence clinique rendant nécessaire la recherche systématique de métastases asymptomatiques d'un cancer du sein pT1ab, pN0, de par une prévalence très faible de celles-ci et du risque très élevé de faux positifs dans cette population. Aucune étude récente ne s'étant intéressée à l'impact de la biologie tumorale sur ce risque, l'impact du profil moléculaire de ces tumeurs sur la prévalence des métastases asymptomatiques synchrones reste cependant à déterminer.

FACTEURS PRONOSTIQUES DES PT1AB, PNO

W. JACOT

Oncologie médicale, CRLC Val d'Aurelle, Montpellier

Introduction

Le cancer du sein pT1ab, pN0 est généralement affecté d'un excellent pronostic, avec des taux de survie sans récurrence (SSR) à 10 ans supérieurs à 90 % en l'absence de traitements adjuvants. Cependant, ces tumeurs forment un sous-ensemble très hétérogène, certaines sous-populations présentant un risque bien plus élevé de rechute. Les facteurs pronostiques affectant cette population sont exclusivement issus de données de cohortes (parfois utilisées dans plusieurs articles successifs), et l'ensemble des facteurs pronostiques classiques ne sont pas systématiquement analysés dans tous les articles. De plus, ces patients sont quasi-systématiquement exclus des essais thérapeutiques et, à ce jour, aucune étude prospective dédiée à ce groupe n'a été publiée. De fait, les recommandations thérapeutiques se révèlent vagues et peu cohérentes.

Dans le même temps, l'incidence de ces tumeurs est en augmentation dans la population ciblée par le dépistage mammographique [36]. La majorité des tumeurs se révèlent être des T1b, mais la proportion des T1a augmente au sein de cette population de cancers du sein infra-centimétriques, passant de 20 % en 1993-1994 à 27,7 % en 2003-2004 dans le registre américain SEER [36].

Du point de vue biologique, les cancers du sein infra-centimétriques semblent peu différer de la population générale du point de vue de l'expression d'HER2, avec environ 10-15 % de tumeurs HER2+ [3, 16, 37-42]. Par contre, les T1a pourraient présenter un taux un peu plus élevé de tumeurs négatives pour le RE [38, 43, 44]. Cependant une évaluation de l'importance des facteurs pronostiques affectant cette population semble nécessaire.

Deux larges revues de la littérature s'étant intéressées au sujet ces dernières années [14, 45], nous allons plutôt nous attacher à synthétiser les données disponibles plutôt qu'à reprendre exhaustivement l'ensemble des études, disparates tant sur le point de vue de leur composition que des données analysées. Il est conseillé au lecteur souhaitant le détail des différentes études de se reporter aux deux revues précédemment citées.

Nous allons passer en revue les données de la littérature concernant les différents facteurs pronostiques décrits comme affectant cette population avant d'envisager la possibilité de nouveaux biomarqueurs.

Âge

L'âge est régulièrement retrouvé comme facteur pronostique, même si la valeur seuil varie d'une étude à l'autre, que ce soit 50 ans [13, 14, 39, 44, 46, 47], le statut pré- ou post-ménopausique [41] ou les patientes de moins de 35 ans [3, 14, 16, 19, 21, 38, 48, 49]. Ce paramètre ne diffère donc pas entre la population des petites tumeurs et la population générale des cancers du sein.

Taille tumorale

La taille tumorale, généralement analysée en T1a *versus* T1b, a elle aussi été rapportée comme associée au pronostic [14, 19, 21, 49]. Cependant la taille à elle seule permet difficilement d'établir une claire différence de pronostic, la survie à 5 ans étant par exemple de 94,3 % et 93,1 % pour les T1a et T1b respectivement dans la série du NCDB [36]. Il est même édifiant de se reporter à l'article d'Hanrahan *et coll.* [14], pour lesquels il existe certes une différence de pronostic entre les T1a et les T1b, mais uniquement pour les causes autres que reliées au cancer du sein, la mortalité par cancer du sein étant identique dans les deux groupes de cette étude portant sur 51 246 cas issus du programme américain SEER.

Grade histopronostique

Il s'agit probablement du paramètre clinico-pathologique le plus régulièrement rapporté comme associé au pronostic dans cette population [13, 14, 41, 44, 46, 47, 50-55]. Le *hazard ratio* se révèle globalement superposable à celui des tumeurs de plus grosse taille.

Prolifération

En plus du grade, une importante prolifération, appréciée par un Ki67 supérieur à 20 %, est rapportée comme significativement pronostique dans les études de Joensuu et de Colleoni [21, 48]. Baak, pour sa part, rapporte un poids pronostique supérieur du MAI (Mitotic Activity Index) supérieur à 10 par rapport au grade, avec des survies à 10 ans de 94 % et 67 % pour un MAI < 10 et ≥ 10 respectivement, dans la population des pT1ab (N = 84) [56]. Cependant, ce paramètre, mesuré tant par le Ki67 que par le MAI, n'est qu'inconstamment recherché dans les cohortes publiées.

Emboles vasculo-lymphatiques

La présence d'emboles vasculo-lymphatiques a été quant à elle plus régulièrement recherchée, et rapportée comme significativement associée au pronostic dans 6 études [3, 41, 51, 57-59].

Sous-types moléculaires

Se cachent sous le terme de sous-type moléculaire l'expression des RE, RP et HER2, et dans certaines séries leur regroupement en cancers RH+/HER2-, HER2+ et triple négatifs (TN). C'est ainsi que la négativité d'expression des RE est rapportée comme pronostique dans 5 séries [13, 14, 39, 41, 44], la négativité des RP dans 2 séries [14, 48], la surexpression de HER2 dans un nombre conséquent de séries récentes [3, 13, 16, 21, 39, 41, 44, 49, 60], de même que le statut TN [3, 16, 38, 60, 61].

Le principal souci, ou avantage, de cette population est qu'elle semble être clairement affectée par les mêmes facteurs pronostiques que des tumeurs de stade plus avancé, et avec des *hazard ratios* globalement superposables à cette même population. Malheureusement, du point de vue méthodologique, étant donné le bon pronostic global de cette population, l'effectif nécessaire pour obtenir une différence statistiquement significative peut se révéler très élevé, souvent trop élevé au vu des effectifs de la majorité des études publiées. Il semble donc urgent de pouvoir disposer d'une méta-analyse sur le sujet.

Si l'on considère comme vraie la proportionnalité des diminutions de risques (*hazard ratios*) liés aux différentes interventions thérapeutiques, le schéma décisionnel de la prise en charge de ces petites tumeurs devrait donc, selon toute vraisemblance, suivre le même schéma logique que pour des tumeurs plus avancées, à savoir 1) évaluer le pronostic de la patiente, 2) estimer l'amplitude de l'effet thérapeutique escompté, 3) décider des traitements adjuvants à retenir, ou non.

Dès lors, il devient important de voir si les nouveaux biomarqueurs, ainsi que les aides à l'évaluation pronostique/prédictive tels *Adjuvant! Online*[®], peuvent aider à cette démarche.

Adjuvant! Online[®]

Cet outil informatique accessible via le web [62] présente des limitations quant à son utilisation dans les cancers du sein infra-centimétriques à

ganglions négatifs. Tout d'abord, son onglet taille ne fait pas de distinction entre les T1a et les T1b, l'onglet renseignant la taille considérant la zone 0,1 – 1 cm comme une seule modalité. Cependant, les défenseurs des résultats de l'étude d'Hanrahan *et coll.* pourront argumenter du peu d'impact que cette distinction entraîne [14]. Ensuite, cet outil n'intégrant pas le statut HER2, l'évaluation se révèle faussée, avant tout dans la population RH+/HER2+, les populations RH/HER2+ et TN se révélant assez similaires en termes de pronostic spontané, même si l'impact thérapeutique des thérapies ciblées anti-HER2 a diamétralement modifié leur pronostic sous traitement adapté. Enfin, il ne tient pas compte de l'invasion vasculo-lymphatique. Cet outil peut cependant être envisagé comme aide à l'évaluation du pronostic, en modulant sur les éléments précédemment cités, un outil multiparamétrique clinico-pathologique mieux validé n'ayant, à notre connaissance, pas été décrit à ce jour [63-65]. Connaissant la valeur pronostique et les *hazard ratios* de l'invasion vasculo-lymphatique, de la taille et du statut HER2, cet outil semble tout à fait à même de donner une idée, une fois l'estimation pondérée par les facteurs précédemment décrits, du pronostic et de l'impact thérapeutique dans cette population. Aucune étude dédiée aux petites tumeurs n'est cependant disponible sur le sujet.

Signatures multigéniques

Ces nouveaux biomarqueurs, analysant simultanément les niveaux d'expression de sets de gènes d'un nombre allant de 21 (OncotypeDX®) à 70 gènes (Mammaprint®), sur tissus fixés (OncotypeDX®) ou congelés (Mammaprint®). Classés comme niveaux de preuve IB à II selon les sociétés savantes, en l'attente des résultats des études randomisées TAILORx et MINDACT, ces signatures n'ont pas à ce jour d'études dédiées publiées sur la population des cancers du sein infra-centimétrique à ganglions négatifs, même si cette population a été décrite en sous-groupes dans différentes études les utilisant. La signature à 70 gènes est actuellement validée FDA dans les cancers du sein de stades I et II de moins de 5 cm, à ganglions négatifs, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux. La signature à 21 gènes est actuellement validée FDA dans les cancers du sein de stade I ou II à ganglions négatifs, RE+, et pour les tumeurs à ganglion positif chez des patientes post-ménopausiques.

Concernant la signature à 70 gènes, aucune donnée spécifique n'est disponible dans la population princeps, le *cut-off* de la taille s'étant

fait à 20 mm [66]. Une étude rétrospective s'est intéressée spécifiquement à la population des tumeurs pT1 [67]. Sur les 964 tumeurs issues de 7 études cliniques, 139 (14 %) étaient des T1ab (pas de description séparée des T1a *versus* T1b). Un échec de réalisation de la signature était rapporté dans 19 % des cas (non informativité), sans qu'il soit décrit dans cette étude de facteurs influençant ce risque d'échec, et notamment la taille tumorale. Avec un suivi médian de 7,1 ans, dans la population des T1ab, à 10 ans, il existait une différence significative entre les groupes à signature favorable et défavorable en termes de survie sans récurrence à distance, 90 % *versus* 76 %, HR 3,45 [1,04-11,50], $p = 0,04$), une tendance pour ce qui est de la survie globale spécifique (88 % *versus* 73 %, HR 3,12 [0,91-10,67], $p = 0,07$).

Pour ce qui est de la signature à 21 gènes, dans une étude cas-témoins (220 cas, 570 témoins, dont 242 T1ab répartis en 49 cas et 193 témoins) un échec de réalisation de la signature était rapporté dans 8,9 % des cas, sans qu'il soit là encore décrit une éventuelle influence de la taille tumorale sur le risque d'échec [43]. Le score de récurrence ressortait comme facteur pronostique indépendant en analyse multiparamétrique, avec la taille et le grade, dans les différents sous-groupes analysés. Cela peut évoquer un intérêt potentiel de la signature à 21 gènes dans ce sous-groupe, les deux paramètres restant tous deux significatifs en analyse multiparamétrique. Cependant une étude dédiée à ces petites tumeurs demeure une nécessité non résolue à ce jour, préalable indispensable à l'évaluation de leur faisabilité et de leur utilité dans cette population de tumeurs de petite taille sans envahissement ganglionnaire.

uPA/PAI-1

UPA et PAI-1 sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son microenvironnement. Leur dosage est validé par l'ASCO et l'INCa chez les patientes avec un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire, avec un niveau de preuve élevé (IA) en termes de pronostic [68, 69]. Leur valeur prédictive de réponse à une chimiothérapie atteint un niveau de preuve intermédiaire (II). Les analyses sont réalisées par test ELISA, sur préparation cytosolique d'un échantillon tissulaire non fixé d'au moins 50 mg (pouvant être obtenus par microbiopsies [70, 71], et donc a priori applicables à des tumeurs T1b). Même si les données cliniques se révèlent extrêmement cohérentes pour la valeur pronostique de ces marqueurs, là aussi, aucune étude dédiée aux tumeurs T1ab n'est disponible à ce jour.

Conclusion

La population des pT1ab, pN0, malgré son excellent pronostic global, reste affectée par les mêmes facteurs pronostiques que des formes plus évoluées de cancers du sein. Cependant, les études pronostiques pèchent de par leur effectif souvent insuffisant, la disparité des facteurs étudiés, et l'absence d'études d'évaluation des nouveaux biomarqueurs spécifiquement dans ladite population. Dans le doute, il semble logique de considérer l'ensemble des outils de stratification pronostique et prédictive à notre disposition, tout en n'oubliant pas le bon pronostic global de cette population. Il reste cependant indispensable d'obtenir des données cohérentes et spécifiques à cette population, par exemple via une méta-analyse des données publiées d'une part, et des études dédiées sur cette population pour ce qui est des nouveaux biomarqueurs, la question de la quantité d'échantillon tumoral, principalement dans les tumeurs pT1a, pouvant se révéler un obstacle majeur à leur validation dans ce contexte clinique.

RADIOTHÉRAPIE DES TUMEURS T1A, B N0

Y. BELKACEMI

Département de radiothérapie, CHU Henri Mondor, Créteil

Introduction

La fréquence des cancers du sein diagnostiqués à un stade précoce augmente en France [72]. Le bon pronostic de la grande majorité de ces lésions nous incite à une redéfinition des stratégies thérapeutiques adaptées tenant compte du ratio bénéfice/risque des traitements locorégionaux et systémiques. Au plan locorégional, une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une irradiation de l'ensemble du sein à la dose totale de 50 Gy en 25 fractions suivie d'un complément dans le lit de tumorectomie de 10 à 16 Gy en 5-8 fractions reste le traitement standard recommandé [73].

En radiothérapie (RT), il n'y a pas d'études dédiées spécifiquement au sous-groupe des pT1a, b N0. Ce sous-groupe rentre dans des populations dites de bon pronostic considérant la taille jusqu'à 2 voire 3 cm pour lesquelles de nombreuses questions restent en suspens. Ainsi, la question de la place de l'irradiation partielle du sein (externe et intraopératoire), des schémas hypofractionnés ou de l'abstention pour certaines patientes sélectionnées (incluant les pT1a, b N0) est de plus en plus posée. La discussion des données de la littérature que nous proposons dans ce document doit permettre de répondre aux questions sur les options concurrentes qui ne cessent de challenger la RT du sein systématiquement étalée sur 5 à 6 semaines.

Place de l'irradiation hypofractionnée de la totalité de la glande

Le schéma de l'irradiation hypofractionnée consiste en une irradiation de la totalité de la glande mammaire à des doses par fractions supérieures à 2 Gy utilisés dans le schéma standard, étalé sur 5 à 6,5 semaines. L'augmentation de la dose par fraction a pour objectif de réduire le délai de traitement passant de 6,5 à 3 semaines. Historiquement, ce sont les Canadiens et les Anglais qui ont initié les fractionnements délivrant des doses $>$ à 2,5 Gy [74-77]. L'hypofractionnement est attractif car il permet réduire le délai de traitement, le nombre de séances et de déplacements des patientes avec une réduction du coût global. De plus, il existerait un avantage radio-biologique à utiliser ces schémas courts du fait d'une sensibilité accrue

des cancers du sein à la dose par fraction élevée permettant le contrôle de la maladie sans conséquences sur les tissus sains environnants [78-80].

Trois essais randomisés, un canadien et deux anglais, START (*Standardisation of breast radiotherapy*), ayant inclus plus de 7 000 malades ont confirmé l'équivalence entre le traitement conventionnel et l'irradiation hypofractionnée du sein en totalité en termes de contrôle local et de scores esthétiques [80, 81-84].

Le schéma canadien décrit par Whelan *et al.* a comparé l'irradiation standard délivrant la dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy à un schéma hypofractionné délivrant la dose 42,5 Gy en 16 fractions (2,67 Gy/fraction) en 22 jours. Les résultats de la première publication en 2002, montrant l'équivalence entre les 2 bras de traitement en termes de rechute locale, de survie et de résultats esthétiques à 5 ans, ont été confirmés avec un recul plus long de 144 mois. Avec un recul d'environ 12 ans, les taux de rechutes locales étaient de 6,7 % dans le bras standard contre 6,2 % dans le bras hypofractionné, sans aucune différence statistique. De plus, les résultats à long terme au plan esthétique et séquelles cutanées étaient tout à fait acceptables dans le bras hypofractionné (scores bons-excellents dans 71,3 % dans le bras conventionnel *versus* 69,8 % dans le bras hypofractionné) [85]. Cependant, dans une analyse de sous-groupe non planifiée, le risque de rechute locale était plus élevé pour les tumeurs de grade III traitées par un schéma hypofractionné (HR 0,57, 95 % CI 0,29-1,12). L'incidence cumulée dans le sous-groupe de grade III (n = 233) était de 15,6 % dans le bras hypofractionné contre 4,7 % dans le bras standard (95 % CI -19,1 to -2,8, p = 0,01) [85]. Ces résultats sont contradictoires par rapport à ceux rapportés dans la méta-analyse des essais START sur 849 patientes avec des tumeurs de grade III. Elle ne montre aucune différence à 5 ans entre les bras hypofractionné (5,2 %) et standard (4,9 %) [86]. Ces résultats n'ont pas été non plus confirmés dans une large étude de cohorte monocentrique récente portant sur plus de 1 300 patientes qui rapporte des résultats équivalents quel que soit le type de fractionnement utilisé dans les tumeurs de grade III (6,2 % *versus* 6,9 % de rechutes à 10 ans). La taille tumorale n'était pas un facteur indépendant contrairement à l'âge des patientes [87]. Cependant, les patientes de l'essai canadien étaient majoritairement plus jeunes < 50 ans (40 % *versus* 25 %), avec des tumeurs > 2 cm (33 % *versus* 19 %), moins de tumeurs hormonosensibles (42 % *versus* 70 %) et plus de traitements systémiques (62 % *versus* 52 %).

Les essais UK START ont permis de renforcer l'évidence de l'efficacité et l'innocuité des schémas hypofractionnés. L'essai START A a randomisé le traitement conventionnel (50 Gy en 25 fractions en

5 semaines) contre 41,6 Gy en 13 fractions ou 39 Gy en 13 fractions. Dans l'essai START B le même bras conventionnel a été comparé à 40 Gy en 15 fractions en 3 semaines. Les résultats à 5 ans n'ont montré aucune différence en termes de contrôle local entre le traitement conventionnel et les schémas hypofractionnés. Pour les séquelles esthétiques, les résultats avec les schémas hypofractionnés étaient globalement moins bons que le traitement standard avec un HR de 0,69 (95 % CI 0,52-0,91, $p = 0,01$) pour le risque de séquelles tardives entraînant un changement de l'aspect mammaire [11, 12]. Le retentissement sur le score esthétique, évalué par des photographies, était plus marqué dans le bras 39 Gy en 13 fractions par rapport au bras standard (HR 0,63, 95 % CI 0,47-0,84) [88].

Les résultats de l'essai START B viennent d'être actualisés lors du congrès de SABCS 2012. L'analyse des données à 10 ans (avec un recul médian de 9,6 et 9,9 ans pour les START A et B) a montré des résultats esthétiques équivalents en dehors des patientes du bras 39 Gy en 13 fractions qui ont présenté plus de séquelles tardives comme à la première analyse à 5 ans. Sur le plan de la rechute, il n'y avait pas de différence en termes de rechute locorégionale entre le bras standard du START A (7,4 %) et les 2 bras hypofractionnés (6,3 % et 8,8 % pour les bras 41,6 Gy et 39 Gy). Dans le START B, ces taux étaient de 5,5 % dans le bras standard contre 4,3 % dans le bras 40 Gy en 15 fractions et 3 semaines. Les auteurs ont conclu que ce dernier schéma sera désormais le schéma standard au Royaume-Uni (Haviland VS *et al.* *The UK START (Standardization of Breast Radiotherapy) Trials; 10-year follow-up results. SABCS, December 2012*).

Au total, il existe aujourd'hui une évidence pour que les schémas hypofractionnés canadien ou du START B soient considérés comme des options thérapeutiques acceptables en routine pour les patientes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante après une chirurgie conservatrice. Ces essais ayant inclus des tumeurs classées T1-T2 voire même T3 (comme dans l'essai START ; uniquement 51 % de lésions < 2 cm), c'est logiquement que le principe pourrait être appliqué a fortiori à toutes les lésions y compris les pT1 a, b N0, ayant une chirurgie avec des marges saines. Pour le grade III, les résultats de la littérature restent controversés.

Place de l'irradiation externe partielle et accélérée du sein (IPAS) hors essai

Durant près de 10 ans, l'IPAS a bénéficié d'une attention toute particulière comme une nouvelle option possible chez des patientes sélectionnées atteintes de cancer du sein. Son intérêt au sein de la communauté a été croissant pour les cancers à faible risque de récurrence locale. Ainsi, le concept de l'IPAS propose de ne traiter que le lit de tumorectomie dans un délai d'une semaine à raison de 2 séances par jour au lieu d'un fractionnement classique étalé sur 5 à 6,5 semaines.

L'engouement qu'a suscité l'IPAS aux USA, et dans certains pays européens, a conduit à une disponibilité croissante de données cliniques. Les premiers résultats d'études de phase II, ayant utilisé la curiethérapie ou la radiothérapie externe, ont été très encourageants, avec cependant un recul limité pour beaucoup d'entre elles [89, 90]. Ces études ont permis d'initier rapidement de nombreux essais de phase III dans le monde pour démontrer l'équivalence de l'IPAS au traitement locorégional conservateur standard incluant l'irradiation de la glande mammaire totalité sur 5 à 6.5 semaines. Les critères de ces différents essais sont résumés dans le tableau I.

Tableau 1

Critères d'évaluation	RT du sein en totalité	Irradiation partielle du sein
Incidence RL, 1 ^{er} événement, à 7 ans, suivi médian 65 mois	7 % (26/355)	14 % (51/353)
Taux RL actuariel 5 ans	8 %	17 %
Taux RL actuariel 7 ans	11 %	20 %

Essais publiés

L'essai de Manchester est le plus ancien, avec 708 patientes traitées entre 1982 et 1987. L'irradiation partielle exclusive du quadrant atteint (40-42,5 Gy/8 fractions en 10 jours, aux électrons de 10 MeV) (bras IPAS) a été comparée à une irradiation de la totalité de la glande mammaire, de l'aire sus-claviculaire (40 Gy/15 fractions, en 21 jours) (bras RT standard). Aucun curage axillaire, ni traitement systémique, n'a été réalisé. Les marges chirurgicales microscopiques des pièces opératoires n'ont pas été évaluées. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Les taux de rechute dans cette étude, en particulier dans le bras irradiation focalisée au quadrant, sont très décevants. Ils sont discutables au regard de la qualité technique de la radiothérapie et de la

qualité de la chirurgie réalisée. Notons cependant que, malgré ces réserves, le taux de rechute en dehors du quadrant initial n'était que de 5,5 % [91, 92].

Tableau 2. Critères d'inclusion des essais de phase III d'IPAS

Critères	SHARE	IMPORT	RAPID	NSABP/ RTOG	GEC/ ESTRO	IRMA	TROG
Nombre de bras	2	2	2	2	2	2	3
Nombre de patientes	2800	2100	2128	> 3000	1170	3302	2094
Âge	> 50	> 50	> 40	> 18	> 40	> 49	> 55
Taille tumorale (mm)	< 20	< 20	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
Nombre de N+	0	0	0	0 à 3 N+	0 à 1 µméta	0 à 3 N+	0
Grade	I-III	I-II	I-III	I-III	I-III	I-III	I-II
Taille des berges (mm)	> 2	> 2	Négative*	Négative *	> 2 invasif > 5 CIS	> 2	> 1
Techniques	RTC 3D	RTC 3D + MI	RTC 3D	RTC 3D et CI et MMS	CI à HDD et BDP	RTC 3D	RTC3D, MMS, CI, IORT
Dose/fraction pour IPAS	40 Gy/ 10 f	38,5 Gy/ 10 f	38,5 Gy/ 10 f	RTC : 38,5 Gy/ 10 f CI et MMS : 34 Gy/ 10 f	HDD : 34 Gy BDP : 50 Gy	38,5 Gy/ 10 f	38,5 Gy ou 34 Gy
Bras standard	50 Gy/ 25 + boost ou 40 Gy/ 15 (START B)	50 Gy/ 25	50 Gy/ 25	50 Gy/ 25	50 Gy/ 25	50 Gy/ 25	50 Gy/ 25 ou 42,5 Gy/ 16 ou 45 Gy/ 15
CT autorisée	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	3 ^e bras TAM ou IA sans RT

Dans l'étude de Dodwell *et al.*, uniquement 174/400 patientes ont été randomisées entre 1986 et 1990. L'essai a été fermé prématurément. Les patientes du bras standard ont reçu 40 Gy en 15 fractions versus une IPAS selon diverses techniques. Les résultats à 65 mois étaient en faveur du bras standard avec moins de rechutes locales et ganglionnaires. La survie et l'incidence des métastases à distance étaient identiques dans les deux bras [93].

Dans l'étude du *National Institute of Oncology* de Budapest, 125 patientes ont été randomisées pour une IPAS (n = 45) par curiethérapie interstitielle à HDD (30,3 Gy [n = 8] et 36,4 Gy [n = 37] en 7 fractions étalées sur 4 jours) contre une radiothérapie externe délivrant 50 Gy sur l'ensemble de la glande mammaire. Après un suivi médian de 81 et 83 mois dans les 2 bras, les taux de récurrences en dehors du lit tumoral initial à 7 ans étaient équivalents (9 % IPS *versus* 8,3 % RT, p = 0,80). En revanche, les résultats esthétiques étaient significativement meilleurs dans le bras IPAS (Excellent : 84,4 % IPAS *versus* 68,3 % RT, p = 0,04) avec des taux de cytotéatonecrose asymptomatique et autres complications tardives > grade 2 équivalents [94].

Dans la seconde publication du même groupe en 2007, les résultats sur la totalité de l'effectif de 258 patientes randomisées entre l'IPAS et l'irradiation standard ont confirmé l'équivalence entre les 2 bras à 5 ans en termes de rechute locale [95].

La méta-analyse de ces 3 essais, qui ont été beaucoup critiqués sur le plan méthodologique et de la sélection des patientes, a été publiée en 2010 sur 1 140 patientes (565 IPAS *versus* 575 RT du sein en totalité). L'IPAS était associée à un risque de rechutes locales (OR 2,15 ; p = 0,001) et axillaires (OR 3,43 ; p < 0,0001) statistiquement plus élevé que le traitement standard. Aucune différence entre les 2 bras en ce qui concerne les rechutes sus-claviculaires et métastatiques, la survie et la mortalité par cancer du sein [96].

Sélection des patientes selon les consensus

En juin 2008, la Société américaine d'oncologie radiothérapie (ASTRO) a décidé de créer une « task force » pour rédiger un consensus sur la sélection des patientes pour la pratique de l'IPAS en dehors des essais.

Ce consensus a identifié 3 groupes de patientes dont les critères sont résumés ci-après (tableau 3) [97].

Pour les experts de l'ASTRO, et depuis 2009, les patientes du groupe « suitable » (éligible) avec des petites tumeurs de moins de

20 mm et de bon pronostic, opérées avec des marges de plus de 2 mm, peuvent être traitées par IPAS en dehors d'un essai thérapeutique.

Le groupe de patientes décrit par le groupe européen du GEC-ESTRO est très proche de celui défini par le consensus américain comme éligible pour une IPAS en dehors d'un essai clinique. Les critères du groupe dit « bas risque » dans le consensus du GEC ESTRO sont : âge > 50 ans, taille < 30 mm, marges > 2 mm, N- et le type canalaire invasif ou tubuleux, colloïde, muqueux [98].

Au total, les groupes « suitable » de l'ASTRO et « faible risque » du GEC-ESTRO sont déclarés éligibles pour une IPAS en dehors d'une inclusion dans un essai clinique. On note que les tumeurs classées pT1a, b font partie de ces groupes à la condition d'être considérés dans un contexte multiparamétrique incluant d'autres facteurs de bon pronostic et une chirurgie suffisante avec des marges > 2 mm.

Tableau 3

Groupes	« Suitable »	« Cautionary »	« Unsuitable »
Âge (années)	> 60	50-59	< 50
Tumeur	T1	2,1-3 cm	> 3 cm
Status N	pN0	—	pN1
Status RE	Positive	Negative	—
Marges d'exérèse	> 2 mm	≤ 2 mm	Positive
Composante IC	-	≤ 3 cm	≥ 3 cm
Emboles	-	Focal	Extensive
Autres		Lobulaire	CT néoadjuvante
EIC	Multifocalité/multicentricité	BRCA 1/2	

Essais de phase III en cours ou clos

De nombreux essais sont en cours. Les caractéristiques des patientes sont décrites dans le tableau I. L'un des critères communs à ces essais est la nécessité d'inclure un nombre considérable de malades pour démontrer une équivalence entre l'IPAS (quelle que soit la technique utilisée) et la RT mammaire classique.

L'essai le plus important est l'essai de phase III du NSABP-B39/RTOG 0413 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; Radiation Therapy Oncology Group*) [99] qui a été ouvert en mars 2005 pour inclure 3 000 patientes âgées de plus de 40 ans et traitées pour des lésions de moins de 30 mm sans envahissement ganglionnaire ou avec un envahissement de 1 à 3 ganglions. En novembre 2012, cet essai a été clôturé avec 4 200 patientes incluses.

Les autres essais en cours utilisant la RTC 3D sont l'essai italien IRMA, le canadien RAPID, le français (SHARE, Belkacemi *et al.*, sous presse) et l'australien du TROG. Contrairement à ces essais, le GEC/ESTRO a initié un essai randomisé (pour inclure 1 170) dont le bras expérimental n'autorise que la curiethérapie. Les essais SHARE et du TROG sont les seuls comportant 3 bras. Dans le premier, le bras hypofractionné sera comparé à l'IPAS. Dans le second, le troisième bras consiste en une hormonothérapie seule. Deux autres essais utilisant exclusivement la RTC 3D avec l'essai anglais (UK Import) ou sans modulation d'intensité (Rapid-OCOG) vont également inclure plus de 2 000 patientes.

Place de l'irradiation partielle per opératoire

L'irradiation partielle per opératoire peut être réalisée en utilisant soit un faisceau d'électrons d'énergie adaptée, soit des rayons X de basses énergies. Cette dernière a suscité un engouement particulier grâce à l'utilisation de machines de moins en moins encombrantes et très mobiles comme l'INTRABEAM. Cette technique consiste en une source ponctuelle de rayons X de basse énergie (50 kV) à l'extrémité d'un tube de 2-3 mm de diamètre, placé au centre d'un applicateur sphérique, réalisée en per opératoire pendant 20 à 35 minutes. Elle permet de délivrer 20 Gy au niveau de la surface de la sphère et 5-7 Gy à 1 cm de profondeur. Initialement, l'essai de phase III TARGIT a inclus 2 232 patientes âgées > 45 ans, avec des carcinomes canauxaires infiltrants unifocaux, N0 et récepteurs hormonaux (RE) positifs, pour lesquelles une chirurgie conservatrice est envisagée. La randomisation 1/1 a été le plus souvent faite en pré opératoire mais pouvait être faite en per opératoire. Le principe fondamental était de s'assurer au mieux de l'absence d'envahissement des berges d'exérèse (en extemporané et bien sûr sur l'examen anatomopathologique définitif). Si après examen définitif les berges étaient envahies, une RT du sein était délivrée à la dose de 50 Gy. La première publication a rapporté les résultats sur la totalité de la population dont seulement 420 patientes ayant eu plus de 4 ans de suivi. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes : 1,2 % de récurrence locale dans le bras TARGIT (IC 95 % : 0,53-2,7) contre 0,95 % dans le bras standard (IC 95 % : 0,39-2,3). Il est conclu une « non infériorité du TARGIT par rapport à la radiothérapie classique ». Les complications précoces ne sont pas différentes sauf pour la nécessité de ponctions plus fréquentes dans le bras TARGIT (2,1 % *versus* 0,8 %), alors que la toxicité aiguë de la radiothérapie de

grade 3-4 est plus fréquente dans le bras standard (2,1 % *versus* 0,5 %) [100].

Deux mises à jour par Vaidya *et al.* des résultats de l'essai TARGIT ont été faites depuis la publication des résultats à 4 ans. La première, au congrès du SABCS 2011, a permis de noter des taux de rechutes remarquablement stables avec 21 évènements (*versus* 13 en 2010) soit 1,24 % (*versus* 1,08 % en 2010) sur les 1 390 patientes ayant un minimum de suivi de 3 ans. La deuxième mise à jour vient d'être présentée au SABCS 2012. Le suivi médian était de 5 ans pour 1 222 patientes, 4 ans pour 2 020 patientes et 2,5 ans pour 3 451 patientes. Depuis 2010, le nombre d'évènements locaux est passé de 13 à 34. Le taux de récurrences locales à 5 ans est en défaveur de l'INTRABEAM : 23 (3,3 %) *versus* 11 (1,3 %; $p = 0,042$). L'équivalence entre les deux bras était rapportée pour les patientes ayant des récepteurs à la progestérone positifs qui seraient d'après les auteurs plus radiosensibles.

Au vu de ces résultats, il est plus que nécessaire de recadrer les critères de sélection des patientes pour une irradiation intraopératoire exclusive par l'INTRABEAM, dont l'indication à visée exclusive peut être remise en cause par ces taux élevés de rechutes précoces. Sa place dans la stratégie « boost anticipé » doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse avec les limites connues quant à l'obtention différée du résultat définitif de la taille des berges.

La seconde technique d'irradiation intraopératoire utilise des électrons délivrés par des accélérateurs classiques. Sa mise en œuvre est plus complexe que la première. Elle permet de délivrer 21 Gy en une fraction dans un volume reconstitué par le chirurgien après tumorectomie. Ce volume est protégé des côtes par une plaque de plomb insérée sous le muscle pectoral pendant l'irradiation. Un essai, ELIOT, a été mené par l'équipe de Milan. Les analyses préliminaires ayant porté sur la toxicité et les résultats carcinologiques précoces sont rassurants. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer l'équivalence entre ELIOT et la RT standard [101].

Au total, quelle que soit la technique utilisée pour une irradiation intraopératoire, les données disponibles ne peuvent pas autoriser la pratique de ces techniques pour les petites tumeurs pT1a, b en dehors d'un essai. De plus, la taille seule ne peut être considérée comme seul critère de sélection des malades. Les autres critères comme la qualité des berges, l'âge des patientes, le statut des RH doivent être pris en compte.

Faut-il faire un boost systématique dans le lit opératoire après l'irradiation standard de la glande mammaire ?

L'effet du boost sur le site tumoral initial après chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie mammaire a été démontré dans deux études prospectives randomisées [102, 103]. Une enquête internationale, réalisée sur les pratiques au début des années 2000, a indiqué que 85 % des praticiens américains et 75 % des praticiens européens interrogés préconiseraient un boost même dans les formes de bon pronostic avec des berges satisfaisantes [104]. Les consensus et guidelines s'accordent généralement à indiquer le boost pour une large majorité des patientes ayant une chirurgie conservatrice avec une bonne qualité des berges [73]. Cependant, les guidelines du NCCN (*National Comprehensive Cancer Center Network*) suggèrent que le boost pourrait ne pas être utile dans tous les sous-groupes de patientes (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Dans la version de 2009 par exemple, le boost était recommandé chez les patientes < 50 ans, N+, tumeurs avec embolies et quand les berges étaient limitées ou envahies. Le boost considéré comme optionnel dans les autres cas est, cependant, indiqué plus largement en pratique courante. Le ratio bénéfice/risque du boost (en plus de la RT de la glande mammaire) doit être considéré pour chaque patiente. Ce ratio est lié à la toxicité aiguë ou tardive potentielle, le coût et le prolongement de la durée de traitement. Dans les deux essais prospectifs randomisés, l'addition du boost a contribué de façon significative à l'incidence des téléangiectasies et de la fibrose avec cependant peu d'information sur l'impact de la technique utilisée sur le contrôle local et la toxicité radio-induite [102, 103]. Dans une large étude de plus de 3 000 patientes, l'utilisation des électrons de hautes énergies et la large taille du bonnet étaient deux facteurs indépendants pour la fibrose. Au plan technique, les résultats esthétiques à long terme semblent meilleurs avec les électrons de faible énergie et l'utilisation de la modulation d'intensité lors de la RT mammaire [105]. Cependant, l'énergie des électrons utilisés et le volume mammaire sont liés.

Au plan du contrôle local après 10 ans, les taux de rechutes rapportés chez les patientes recevant un boost est de 6,2 % [102, 105]. La discussion de l'impact du boost selon l'âge est close depuis la publication de la mise à jour de l'essai de l'EORTC. Il est ainsi établi que le bénéfice du boost est observé à toutes les tranches d'âge y compris les patientes de plus de 60 ans (avec cependant un bénéfice absolu moindre), contrairement à la première analyse dans laquelle seules les patientes de moins de 60 ans bénéficiaient du boost [102].

Contrairement à l'âge, les analyses concernant l'impact du boost selon la taille tumorale sont beaucoup moins réalisées dans les études publiées. Les comparaisons concernent généralement les sous-groupes < 2 cm *versus* 2 cm. Il est ainsi impossible d'individualiser le groupe pT1a, b pour analyser finement l'intérêt du boost. Dans ce sous-groupe les études sont plutôt axées sur l'intérêt de la RT de façon plus générale que l'effet dose. Dans la cohorte française des patientes de plus de 70 ans (n = 927), environ trois quarts des patientes avaient des pT1. Un boost de 10 Gy a été délivré dans le lit opératoire dans 65 % des patientes. Le taux de rechute locale était de 3 %. Les auteurs n'ont observé aucune relation entre la rechute locale et la taille tumorale ou la dose totale délivrée. De plus, ils n'ont observé aucune rechute locale chez les 22 patientes traitées pour des pT1a après 65 mois de suivi médian [106].

Au total, il est impossible de tirer une conclusion définitive sur l'impact du boost dans les pT1a, b au travers des données de la littérature. Les analyses faites dans les essais se sont intéressées à l'âge avec un bénéfice dans toutes les catégories d'âge, y compris celles de plus de 70 ans avec cependant un bénéfice absolu moindre. La décision de ne pas délivrer de boost dans les pT1a, b doit prendre en compte les autres paramètres pronostiques, plus particulièrement l'âge, dont l'importance par rapport à la taille ne peut être précisée. Chez les patientes jeunes, la tendance est plutôt à l'exploration de l'ascension de la dose quelle que soit la taille tumorale. Cette question est posée dans un essai de l'EORTC [107].

Peut-on s'abstenir de toute irradiation dans certains cancers du sein invasifs ?

Le profil idéal des patientes chez qui nous pourrions nous passer de la RT n'est pas encore clairement défini. Cependant, la certitude est qu'il sera basé sur un faisceau d'arguments tenant compte des paramètres tumoraux mais surtout des paramètres physiologiques des malades, des comorbidités et de l'espérance de vie.

Les femmes âgées ont généralement un type de cancer invasif de pronostic plus favorable : moins de carcinomes médullaires et de cancers inflammatoires, plus de cancers mucineux et papillaires et des cancers dont les paramètres biologiques sont plus favorables : exprimant le plus souvent des récepteurs aux œstrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+) [108], faiblement proliférants, sans mutation de la p53 et sans surexpression de l'oncoprotéine HER2 [109].

Les essais randomisés récents de l'EORTC (EORTC 10850 and 10851) ont rapporté des résultats comparant, chez des patientes âgées de plus de 70 ans, la mastectomie totale (MT) modifiée *versus* tumorectomie + tamoxifène (TAM) et la MT modifiée *versus* TAM seul (46, 47). Dans le premier essai (avec seulement 222 patientes évaluables), les taux de rechutes locales étaient plus élevés dans le groupe conservateur + TAM mais à l'inverse, avec plus de rechutes métastatiques dans le groupe MT. La survie globale était identique dans les 2 bras [110]. Le second essai (avec uniquement 164 patientes évaluables) a montré un taux de rechute locale de 9 % dans le bras MT contre 57 % dans le groupe TAM seul. Cependant, la survie globale était identique dans les 2 bras [111]. Malgré toutes les critiques formulées sur ces essais, ils ont permis de montrer la difficulté de se passer d'un traitement locorégional complet, incluant la RT, quand on considère la population générale de la femme âgée sans définir des sous-groupes particuliers comme les pT1 a, b qui nous concerne ici.

Deux essais randomisés de phase III ont posé la question de l'impact de la RT en plus du TAM sur le contrôle local et de la survie dans des populations spécifiques âgées de plus de 50 ans (48) ou de plus de 70 ans [112] avec des tumeurs de bon pronostic. Dans la première étude sur 769 patientes canadiennes (avec 42 % plus de 70 ans), les taux de rechutes locales à 5 ans étaient de 0,6 % *versus* 7,7 % en faveur de la RT. Même si la projection à 8 ans montrait la persistance de cette différence (3,5 % *versus* 17,6 % à 8 ans), il n'y avait aucun impact sur la survie globale ni sur la survie sans métastases. Notons enfin qu'une analyse d'un sous-groupe de patientes de plus de 60 ans avec des tumeurs RH+ et de moins de 1 cm n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative ni en termes de rechute locale ni de survie. De plus, la quasi-totalité des décès étaient liés aux maladies intercurrentes et non pas au cancer du sein [113].

L'essai américain des patientes âgées de plus de 70 ans a concerné 639 patientes avec des T1N0M0, RE+. Les taux de rechutes locales à 5 ans étaient de 1 % dans le bras combiné RT + TAM contre 4 % dans le bras TAM seul. Il n'y avait aucune différence en termes de survie entre les deux bras [114]. Les résultats rapportés dans ces essais ont été également retrouvés dans l'essai autrichien avec du TAM ou l'anaastrozole [115] et l'étude de cohorte française [106] avec 1,58 % de rechutes locales à 5 ans pour les pT1N0 traités par TAM. Cependant, ces études n'ont rapporté ni l'observance de la RT, ni l'impact des morbidités associées, ni l'incidence de nouvelles morbidités induites par les traitements (en particulier les accidents thromboemboliques liés au TAM). En effet, l'observance de la RT, délivrée selon un

fractionnement classique sur 5 à 6 semaines chez les patientes âgées de plus de 65 ans, diminue avec le nombre de « comorbidités » associées [115]. D'autres auteurs ont même rapporté une aggravation de la morbidité chez ce type de malades du fait de l'étalement de la radiothérapie sur plus de 5 semaines [116].

Au total, la RT réduit significativement le risque de rechute locale à 5 ans chez les patientes atteintes de cancers du sein de bon pronostic T1N0M0 et RH+ sous hormonothérapie. Ce bénéfice n'impacte pas la survie à court terme. Les patientes décédant majoritairement d'autres causes que le cancer (et plus particulièrement de maladies cardiovasculaires), l'espérance de vie et la comorbidité semblent être les points clés de la sélection des patientes ayant un pT1a, b qui pourraient bénéficier de la RT en plus de l'hormonothérapie.

LES TUMEURS PT1A,B PNO TRIPLES NÉGATIVES

F. DALENC

Oncologue médicale, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Introduction

Il a été pendant un moment considéré qu'une tumeur mammaire acquierrait son pouvoir métastatique au travers d'une accumulation de mutations géniques dont le nombre augmente avec la taille de la tumeur. Or, plusieurs travaux viennent contredire cette théorie et démontrent que certaines tumeurs de petite taille peuvent avoir un potentiel métastatique fort :

- Wo *et al.* ont récemment publié que des tumeurs mammaires de taille ≤ 5 mm (T1a) avec extension ganglionnaire avaient un pronostic moins bon que des tumeurs un peu plus volumineuses (T1b) et de même extension lymphatique [117] ;
- plusieurs travaux réalisés par différentes équipes et publiés ces 10 dernières années soutiennent fortement le fait que le potentiel métastatique des tumeurs du sein peut être un évènement très précoce, présent alors même que la tumeur mammaire primitive n'est pas détectable par imagerie [118-121].

Toute la difficulté pour les cliniciens est donc d'identifier parmi les tumeurs de petite taille, celles qui possèdent effectivement ce potentiel métastatique à partir de données clinico-biologiques, afin de proposer dans ces situations uniquement un traitement systémique adjuvant (et éviter les traitements non utiles). Compte tenu du risque de rechute des tumeurs dites « triples négatives » considérées dans leur ensemble (quel que soit le stade), il paraît logique d'émettre l'hypothèse que les patientes présentant une tumeur triple négative (TTN), même de taille ≤ 10 mm, et pN0 puissent potentiellement être à risque non négligeable de récurrence, en particulier à distance.

Des éléments de réponse nous sont apportés par les plus anciennes séries rétrospectives publiées concernant l'histoire naturelle des cancers du sein de petite taille. Malgré tous les biais que comportent ces séries (monocentriques, analyse le plus souvent univariée etc. ...), il en ressort que les facteurs histologiques « classiques » jouent également un rôle dans le pronostic des pT1a,b pN0 : haut grade et prolifération élevée, absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH), présence d'embolies vasculaires [50, 51, 122, 123]. Par ailleurs, dans une cohorte multicentrique regroupant plus de 50 000 patientes présentant un

pT1a,b pN0, l'âge < 50 ans, le grade 3, et l'absence d'expression des RH sont des facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée (statut HER2 non disponible dans cette vaste série) [14]. Les TTN qui, par définition, n'expriment ni les RH ni HER2 peuvent évidemment faire partie de ces petites tumeurs de mauvais pronostic, et ce d'autant qu'elles sont le plus souvent (mais pas toujours) de grade élevé.

Tout le temps de cet exposé, on ne perdra pas de vue le fait que les TTN constituent en réalité un groupe de tumeurs du sein excessivement hétérogènes ; toutes ne correspondent pas à des tumeurs du sous-type moléculaire redouté par les oncologues « basal-like », identifié initialement par Perou *et al.* Seule une proportion de TTN appartient à la famille des tumeurs « basal-like » qui, elles, forment un groupe homogène sur le plan de l'expression d'un profil génique relié à leur pronostic et à leur sensibilité aux traitements par chimiothérapie [124, 125]. Ces tumeurs « basal-like » sont de grade histologique élevé, ont un fort index de prolifération, une faible différenciation et pourraient être caractérisées par l'expression en immunohistochimie de CK5-6 ou CK-17 et/ou de l'EGFR [23] voire d'autres paramètres (protéines du cycle cellulaire, mutations de BRCA1, etc.) [126].

Etant donné leur fort potentiel prolifératif, il est logique d'émettre l'hypothèse qu'au diagnostic ces tumeurs seront plus souvent plus volumineuses que les autres et que, par voie de conséquence, elles constituent peut être plus souvent ces tumeurs dites « d'intervalle » à savoir diagnostiquées entre deux mammographies de dépistage. Pour appuyer cela, une étude finlandaise publiée en 2008 rapporte que 73 % des cancers du sein diagnostiqués lors des mammographies de dépistage (entre 50 et 69 ans) sont des tumeurs luminales A ; alors que les tumeurs HER2+/RE- et basales ne représentent que respectivement 5 % et 7 % du fait disent les auteurs, dans leur discussion, d'une histoire naturelle plus péjorative et d'un index de prolifération plus important. Dans la même tranche d'âge, les cancers du sein diagnostiqués hors dépistage sont dans 64 %, 14 % et 10 % des tumeurs luminales A, HER2+/RE- et basales respectivement [126].

1 - Quel est le pronostic des tumeurs triples négatives pT1a,b pN0 ? Revue de la littérature

Des éléments d'information nous sont essentiellement apportés par l'analyse de séries rétrospectives, de taille +/- importante, publiées ces dernières années, et dont le principal objectif était en réalité de s'intéresser le plus souvent au pronostic des tumeurs HER2+ de petite

taille et pN0. Dans certaines de ces séries, il a été aussi décrit le pronostic des TTN.

Sur un plan épidémiologique, il semble, au travers des données de cette littérature, que le sous-type triple négatif soit un peu moins fréquent parmi les tumeurs pT1a,b pN0 que pour les tumeurs de stade un peu plus avancé de par la taille notamment. Par exemple, dans la série de Kaplan [127] regroupant plus de 1000 tumeurs pT1pN0, la distribution était la suivante : 9 % de T1a, 34 % de T1b et 57 % de T1c (soit un plus de la moitié de T1c) pour le sous-groupe des tumeurs RH+ / HER2- *versus* 6 % de T1a, 21 % de T1b et 73 % de T1c (soit 3/4 de T1c) pour le sous-groupe des TTN. De la même façon, dans une série coréenne de tumeurs pT1, les TTN représentent 12,8 % des pT1a,b et 87,2 % des tumeurs pT1c ; alors que les tumeurs non triples négatives représentent presque 1/4 soit 24,2 % des pT1a,b et 75,8 % des pT1c (16). Les TTN ne représentent que 5,5 % de l'observatoire prospectif français ODISSEE des tumeurs de taille ≤ 10 mm et pN0 (17). Dans les séries rétrospectives publiées, qui seront ci-dessous citées, les TTN représentent de 5,6 % (18) à 18 % (19) des tumeurs.

La série de Kaplan a comparé, après un recul médian de 4,2 ans, le pronostic des tumeurs RH+/HER2- *versus* triple négative de stade pT1pN0. 110 patientes avaient une TTN : 7 pT1a, 23 pT1b et 80 pT1c. Près de 94 % de ces tumeurs sont des carcinomes canauxaires (92,7 %) ou lobulaires (0,9 %) infiltrants, et plus de 90 % sont de grade 3 (une seule tumeur est de grade 1). Les auteurs rapportent que le risque de rechute à 5 ans est 6,6 fois plus élevé (IC95 % = 2,34-18,49) pour les TTN que pour les tumeurs RH+, et ce après un ajustement sur l'âge, la taille tumorale et l'administration ou pas d'une chimiothérapie adjuvante. La survie sans récurrence (SSR) à 5 ans est de 98 % dans le groupe RH+ *versus* 89 % dans le groupe des TTN mais qui contient majoritairement des pT1c. Soulignons que dans cette série aucun événement n'est rapporté dans la population de patientes présentant une tumeur pT1a triple négative mais cela ne représente seulement que 7 patientes [127].

De plus, le pronostic des TTN de stade T1 est identique à celui des tumeurs de plus haut stade malgré un peu moins de rechutes précoces, mais toujours avant 5 ans cependant [128, 129].

Séries où très peu de patientes (de la série entière) ayant une tumeur pT1a,b pN0 ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie

Dans la série finlandaise bien connue et publiée par Joensuu en 2003, 30 patientes avaient une TTN de taille ≤ 10 mm et pN0. Neuf d'entre elles avaient reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie.

Les auteurs ne rapportent aucune rechute parmi ces femmes. En analyse multivariée, le statut HER2+ essentiellement, mais aussi la taille, le Ki 67 > 20 % et le grade 3 sont des facteurs pronostiques péjoratifs indépendants [21].

Le MD-Anderson a publié à plusieurs reprises sur la thématique du pronostic des tumeurs du sein de taille ≤ 10 mm et pN0. Gonzalez-Angulo *et al.* ont analysé le pronostic des tumeurs HER2+, *versus* RH+/HER2- et triples négatives [13]. Après un recul médian de 74 mois et regroupant 125 TTN (sur un total de 965 pT1a,b pN0), les auteurs publient une survie sans rechute (SSR) à 5 ans de 85,2 % *versus* 95,2 % *versus* 77,1 % pour les TTN, RH+/HER2- et HER2+ respectivement ; une survie sans rechute à distance (DFRS) à 5 ans de 95,6 % *versus* 97,5 % *versus* 86,4 % pour les TTN, RH+/HER2- et HER2+ respectivement. En analyse multivariée, seul le statut HER2+ est corrélé à un risque majoré de rechute à distance (HR 5,30 ; IC 95 % = 2,23-12,62 ; p = 0,0002). Concernant le risque de rechute globale (locorégionale + à distance), le statut HER2+ est corrélé à un risque majoré (HR 2,68 ; IC 95 % = 1,44-5 ; p = 0,002) alors que la présence des RH protège (HR 0,41 ; IC 95 % = 0,23-0,72 ; p = 0,002), de même pour l'âge (en le considérant comme une variable continue) (HR 0,96 ; IC 95 % = 0,94-0,98 ; p = 0,001).

La même équipe a publié plus tard, en étoffant quelque peu la série (143 TTN), une majoration du risque de rechute globale et à distance respectivement RFS et DFRS de 2,71 (IC 95 % = 1,59-4,59 ; p < 0,001) et de 2,08 (IC 95 % = 1,04-4,17 ; p = 0,039) pour les TTN par rapport aux tumeurs RH+/HER2-. Toutefois, là encore le risque de rechute est nettement plus élevé si l'on considère les tumeurs HER2+ (HR à 4,98 et 4,70 respectivement) [16]. Dans cette cohorte, en plus du sous-groupe immunohistochimique, l'âge ≤ 35 ans (mais seulement 33 patientes) par rapport à plus 50 ans apparaît comme un paramètre indépendant de rechute globale et aussi à distance (HR = 2,51 et 2,60 ; IC 95 % = 1,21-5,22 ; 1,05-6,46 ; p 0,13 et 0,04 respectivement).

Cancello *et al.* se sont intéressés au pronostic des tumeurs T1mic et T1a,b pN0 en fonction des sous types immunohistochimiques (tumeurs lumineuses A *versus* les autres). Quarante-vingt-quinze patientes ont une TTN (7 T1mic, 21 T1a et 67 T1b) et 64 d'entre elles ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie (CMF dans la très grande majorité des cas). Par rapport aux patientes ayant une tumeur de type luminal A, et en analyse multivariée, les patientes ayant une TTN ont 3,6 fois plus de risque de rechute locorégionale (HR = 3,8 ; IC 95 % = 1,40-9,13) ; ce risque majoré de rechute locorégionale (RLL) est statistiquement significatif. Par contre, si le risque de rechute à distance

(DM) est plus élevé également (HR = 2.46 ; IC 95 % = 0,61-9,92), la différence n'est pas statistiquement significative. Seules les tumeurs HER2+ (RH+ ou neg) ont des risques de LRR et de DM significativement plus élevé par rapport aux patientes ayant une tumeur luminale A avec des HR de 4,53 et 4,37 (IC 95 % = 1,56-13,1 et 1,06-17,9) respectivement. En résumé, là encore, le risque d'évènement ultérieur est moins important pour les tumeurs de petite taille triples négatives que pour les tumeurs HER2+, en particulier le risque à distance ; même si globalement le pronostic est moins bon que pour les tumeurs dites lumineuses A [3].

Dans la série française présentée au SABCS 2011 par P. Rouanet, regroupant 703 patientes avec une tumeur pT1a,b pN0 traitées entre 1999 et 2004, 66 d'entre elles ont une TTN. La DFS à 5 ans pour ce sous-groupe spécifiquement est de 91 %. En analyse multivariée, les paramètres altérant le pronostic sont : le statut HER2+ avant tout mais aussi le statut RE neg, l'âge < 50 ans, le grade 3 et l'absence de traitement adjuvant [44].

Séries où globalement plus de 10 % des patientes de la série ayant une tumeur pT1a,b N0 ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie

Dans la série italienne publiée par Curigliano *et al.* regroupant 71 patientes ayant une tumeur de taille ≤ 10 mm pN0 et triple négative (24 T1a et 47 T1b), sont rapportés uniquement 5 évènements parmi elles, après un recul médian de 4,6 ans : 4 rechutes locorégionales et 1 cancer du sein controlatéral. Point important : aucune rechute à distance n'a été observée. Deux et trois évènements sont respectivement survenus chez les patientes ayant une tumeur pT1a et pT1b. Notons toutefois que 47/71 patientes, donc plus de la moitié, ont reçu une chimiothérapie adjuvante (protocole non précisé). La survie sans maladie à 5 ans (DFS) est de 87% (IC 95 % = 56 %-96 %) et de 93 % (IC 95 % = 72 %-98 %) respectivement pour les TTN et RH-/HER2+ de taille pTa. Elle est de 94% (IC 95 % = 77 %-98 %) et de 85 % (IC 95 % = 60 %-95 %) respectivement pour les TTN et RH-/HER2+ de taille pT1b. Dans cette série, la surexpression/amplification de HER2 est en analyse multivariée un facteur de mauvais pronostic (HR = 5,2 ; IC 95 % 1-25) uniquement dans le sous-groupe des tumeurs RH+ et pas dans le sous-groupe des tumeurs RH- du fait du pronostic plus délétère disent les auteurs dans leur discussion des TTN *versus* les tumeurs RH+/HER2- [19].

Kwon *et al.* ont publié une série de 375 patientes coréennes traitées entre 2000 et 2006 pour une tumeur canalaire pT1mic,a,b pN0. Seize

pour cent des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Le recul médian est de 61 mois. Cinquante-six femmes ont une TTN. Vingt-trois patientes sur l'ensemble de la cohorte ont un âge ≤ 35 ans au diagnostic. La RFS à 5 ans est de 92,5 %, 96,8 % et 98,5 % respectivement pour les patientes ayant une TTN, HER2+/RE+ et HER2+/RE-. Toutefois, il est important de noter que 3 patientes seulement sur l'ensemble de la série ont présenté une rechute à distance (2 patientes avaient une tumeur HER2+ et 1 patiente avait une TTN). La quasi-totalité des rechutes sont donc locales au niveau du sein restant. L'âge < 35 ans et le sous-type TTN sont en analyse multivariée les deux seuls facteurs pronostiques péjoratifs dans cette série (HR = 4,91 et 4,96 ; IC 95 % = 1,014-23,763 et 1,312-18,519 ; p = 0,048 et 0,018 respectivement). Le statut HER2+ n'affecte pas la RFS dans cette série à la différence de la quasi-totalité des autres séries rétrospectives publiées [38].

Les Coréens ont aussi publié un an plus tôt, une autre série de 370 patientes traitées entre 1994 et 2004 pour une tumeur de taille ≤ 10 mm et pN0 avec un recul médian de 61 mois. Trente-six pour cent des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Trente-trois seulement ont une TTN. Au total, 9 femmes sur les 370 (soit moins de 2,5 %) ont présenté une rechute à distance ; mais on ne sait pas précisément quel était le phénotype tumoral de ces patientes. Toutefois, l'analyse multivariée par un modèle de Cox montre que la taille > 5 mm et surtout, le statut HER2+ et triple négatif sont des facteurs pronostiques péjoratifs et suggère qu'un traitement systémique adjuvant doit être proposé à ces patientes. Le risque relatif de rechute à distance est de 6 (HR = 6 ; IC 95 % = 1,339-26,847 ; p = 0,049) pour le sous-groupe des TTN et de 5,7 (HR = 5,7 ; IC 95 % = 1,039-31,510 ; p = 0,045) pour le sous-groupe HER2+. La DDFS à 5 ans est de 90,6 % dans le sous-groupe des TTN. De plus, seules les patientes ayant une TTN ont un risque relatif de décès de 16 (HR = 15,9 ; IC 95 % = 2,561-99,246 ; p = 0,003). La SG à 5 ans est de 90 % pour ce sous-groupe. Si l'on considère uniquement les tumeurs pT1b, la DDFS et la SG à 5 ans en cas de TTN sont de 84 % et 92 % respectivement. Aucun chiffre ne peut être donné pour les pT1a en raison de l'effectif extrêmement réduit, donc aucune conclusion spécifique ne peut être faite pour les tumeurs de taille ≤ 5 mm à partir de cette série [49].

Récemment, une équipe new-yorkaise s'est spécifiquement intéressée au pronostic des TTN de petite taille et rapporte un pronostic fort favorable chez 194 patientes présentant une TTN de taille ≤ 10 mm pN0 (16 T1mic, 49 T1a et 129 T1b), traitées ou non par chimiothérapie adjuvante (113 soit 58 % d'entre-elles ont reçu une

chimiothérapie adjuvante (surtout si âge jeune, T1b *versus* T1a et grade 3) ; 64 ont reçu du CMF et 28 un schéma avec anthracycline + taxane) en plus du traitement locorégional dans une série rétrospective et monocentrique. Le recul médian est de 73 mois. Il a été observé 7 rechutes locales, 1 rechute locorégionale et 11 rechutes à distance. La SSR comme la DDFS à 5 ans sont de 95 % pour l'ensemble de la population. Il n'est pas observé de différence en termes de risque de rechute à distance entre Tmic/T1a et T1b (94,5 % *versus* 95,5 % respectivement ; $p = 0,81$) ou bien point très important, selon que les patientes aient reçu ou pas un traitement adjuvant par chimiothérapie (95,9 % *versus* 94,5 % respectivement ; $p = 0,63$) [130].

Synthèse et conclusion à partir de ces données de la littérature (cf. tableau de synthèse)

On ne répètera jamais assez les nombreux biais de ces analyses rétrospectives et donc les incertitudes et imprécisions qui en découlent. Dans ces séries, un certain nombre de patientes ayant une TTN ont aussi reçu une chimiothérapie adjuvante dont les modalités précises ne sont pas toujours spécifiées ; il ne s'agit donc pas d'études qui relatent « l'histoire naturelle » des petites TTN après traitement locorégional exclusif.

Globalement, les TTN pT1a,b N0 ont un pronostic plus défavorable que les tumeurs RH+ et HER2- mais meilleur que les tumeurs HER2+ et ce en particulier si l'on considère le risque à distance. L'âge < 50 ans et le grade 3 sont très sûrement des paramètres de mauvais pronostic supplémentaire. Une incertitude plus grande porte néanmoins sur le pronostic des TTN pT1a, du fait en particulier du faible effectif dans chacune de ces séries.

Un bon nombre de ces séries rapportent l'absence ou peu (en nombre absolu) d'évènements à distance dans les années suivant le diagnostic ; mais essentiellement des évènements qui sont des rechutes locorégionales.

La DDFS à 5 ans varie de 84 % (pour T1b uniquement) à 95,6 % à 5 ans dans ces séries avec toutefois, le plus souvent, une valeur souvent proche de 95 %. La SSR à 5 ans varie de 85,2 % à 94 % (cf. tableau de synthèse ci-après). Il manque une caractérisation précise de ces TTN dans ces séries rétrospectives. Une relecture pour détermination du sous-type histologique précis (analyse morphologique détaillée) serait souhaitable de même qu'une caractérisation plus précise du profil biologique de ces tumeurs. L'association à un contingent de CCIS n'est pas toujours décrit ; or cela apporterait peut être une information supplémentaire.

Tableau de synthèse

Référence	Nb de TTN pN0	Méd. suivi	Rechute à 5 ans TTN	Analyse multivariée
Kaplan 2009	110 pT1 (73 % T1c)	4,2 ans	SSR 5 ans 89 % 0 évènements chez n=7 T1a	Le caractère TN X 6,6 le risque de rechute / RH+ HER2- après ajustement sur taille, âge et CT adjuvante ou pas
Joensuu 2003	30 pT1a,b (9 CT adjuvante)	114 mois	0 rechute	HER2+ est le facteur essentiel de rechute ; puis T1b vs T1a, Ki67 > 20 % et grade3
Gonzalez- Angulo 2009	125 pT1a,b	74 mois	SSR 5 ans 85,2 % DDFS 5 ans 95,6 %	Seul HER2+ est corrélé à un risque de rechute à distance (HR = 5,30).
Thériault 2011	143 pT1a,b	60 mois		Le caractère TN X 2,71 (p < 0,001) et 2,08 (p = 0,039) le risque de rechute globale et à distance (vs 4,98 et 4,7 pour les tum. HER2+)
Canello 2011	95 pT1a,b (64 CT adjuvante, CMF le plus souvent)	76 mois		Le caractère TN X 3,6 (p < 0,001) et 2,46 (p NS) le risque de rechute locorégionale et à distance (vs 4,53 et 4,37 pour les tum. HER2+)
Rouanet 2011	66 pT1a,b		DFS 5 ans 91 %	HER2+ est le paramètre le plus péjoratif puis RE neg, âge < 50 ans et grade 3
Curigliano 2009	71 pT1a,b (47 CT adjuvante)	4,6 ans	5 évènements dont 4 RLR, 1 cancer du sein controlatéral et 0 métastases. DFS 5 ans 87 % T1a et 94 % T1b	
Kwon 2010	56 pT1a,b	61 mois	RFS 5 ans 92,5 % 1 seule rechute méta parmi les TTN	Âge < 35 ans et le caractère TN sont les deux seuls paramètres qui affectent le pronostic dans cette série (HR = 4,91 et 4,96) et pas le statut HER2+
Park 2011	33 pT1a,b	61 mois	T1a+b : SG 5 ans 90 % T1b : DDFS 5 ans 84 % et SG 5 ans 92 % Aucune conclusion pour T1a	Le caractère TN est un fort paramètre de risque de rechute globale et à distance et de SG
Ho 2012	194 pT1a,b (113 CT adjuvante, CMF le plus souvent)	73 mois	DDFS et SSR 5 ans = 95 % 11 rechutes à distance T1mic+a /T1b : DDFS 5 ans = 94,5 % vs 95,5 % (NS) CT adj/0 CT adj : DDFS 5 ans 95,9 % vs 94,5 % (NS)	Pronostic fort favorable avec ou sans CT adjuvante, y compris pour pT1b

Cela permettrait peut-être :

- de mieux distinguer parmi les TTN de petite taille celles qui sont effectivement à risque de rechute notamment à distance ;
- de mieux caractériser ces TTN diagnostiquées de petite taille et donc à un stade très précoce. Ce ne sont peut-être pas, en tout cas dans la majorité des cas, les « mêmes » TTN diagnostiquées entre 2 mammographies de dépistage sur anomalie clinique par exemple ou bien sur mammographie de dépistage mais de taille supérieure.

2 - Faut-il proposer un traitement systémique adjuvant par chimiothérapie aux patientes présentant une tumeur triple négative pT1a,b pN0 ?

Aucune étude clinique prospective et randomisée n'a mesuré l'apport d'une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs de taille ≤ 10 mm et pN0 et ce, quel que soit le sous-type immunohistochimique considéré. Définir précisément le bénéfice d'un tel traitement systémique adjuvant (quel qu'il soit) est donc impossible. Ce défaut de preuve de niveau 3 se traduit bien dans les recommandations officielles que ce soit à un échelon international ou national.

Que proposent les guidelines ?

Selon Saint-Gallen 2011 [131], une chimiothérapie doit être proposée aux patientes présentant une tumeur possédant au moins une des caractéristiques suivantes : HER2+, TTN, haut grade histologique, index de prolifération (KI67) élevé et faible réceptivité hormonale. Concernant les tumeurs ≤ 10 mm pN0, le consensus 2011 souligne qu'en l'absence de facteur de risque, les patientes de plus de 50 ans ont le même pronostic vital que des patientes indemnes de cancer ; alors que des patientes plus jeunes ont un risque de décès supérieur à une population saine comparable. Ces dernières doivent donc se voir proposer une chimiothérapie adjuvante. Il en résulte que les experts du panel Saint-Gallen 2011 proposent une chimiothérapie adjuvante aux femmes de moins de 50 ans ayant une TTN de taille ≤ 10 mm et pN0.

Selon, le NCCN 2012, on ne doit pas envisager une chimiothérapie adjuvante chez les patientes ayant une tumeur pT1a pN0 triple négative ; par contre un traitement adjuvant par chimiothérapie est suggéré pour les pT1b pN0 triples négatives.

Récemment, un groupe français propose, à partir d'une analyse des données de la littérature, de considérer la prescription d'une

chimiothérapie adjuvante uniquement pour les TTN de taille > 5 mm donc pT1b et de grade 2 ou 3, pourvu que les femmes aient moins de 70 ans [132].

En pratique

Dans l'observatoire français ODISSEE [11], 45 % soit un peu moins de la moitié des patientes présentant une TTN ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie.

Avant de prendre la décision de proposer à une patiente un traitement systémique adjuvant par chimiothérapie dès lors qu'elle présente une tumeur pT1a,b pN0 et triple négative, il convient sûrement de prendre quelques précautions (car le bénéfice absolu de ce traitement est probablement très étroit) :

- vérifier systématiquement la concordance entre tous les paramètres histologiques. Par exemple les tumeurs triples négatives de bas grade sont excessivement rares ce qui doit faire douter de la réalité du compte rendu. Il vaut mieux dans ces cas-là demander une relecture en immunohistochimie de l'expression des RH et/ou une nouvelle évaluation du grade SBR ;
- s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'une tumeur, certes triple négative, mais appartenant à un sous-type histologique de bon pronostic ; les carcinomes adénoïdes kystiques et les médullaires par exemple sont deux sous-types de cancers du sein triple négatif dont le pronostic est nettement meilleur que la plupart des autres TTN. Elles peuvent dans ces cas-là avoir une prolifération faible mesurée par un KI67 bas et/ou un compte mitotique faible.

Il n'a jamais été démontré que l'impact d'une chimiothérapie adjuvante diffèrait en termes de bénéfice relatif (*hazard ratio*) en fonction des paramètres pronostiques. Les essais prospectifs, randomisés, multicentriques et réalisés en adjuvant montre une réduction similaire du risque relatif de rechute quel que soit le stade de la maladie. Ainsi, une polychimiothérapie contenant une anthracycline et un taxane réduit approximativement de 30 % le risque de rechute indépendamment de la taille tumorale, du pN, etc. [133]. Ce qui varie selon le stade, c'est le bénéfice absolu : il sera d'autant plus étroit que le risque de rechute est faible, que la tumeur sera peu sensible à la thérapeutique envisagée. Il faut aussi avoir à l'esprit que la patiente qui recevra ce traitement risque de présenter des complications +/- tardives. Le bénéfice absolu d'un traitement adjuvant par chimiothérapie est donc bien plus faible pour ces TTN de taille ≤ 10 mm pN0 que pour des tumeurs plus volumineuses pN0 ou pN+.

Dans cette situation, l'oncologue prescrira donc beaucoup plus souvent une chimiothérapie adjuvante inutilement (à des femmes qui n'en n'ont pas besoin ou qui rechuteront malgré le traitement) que lorsque le risque de rechute est plus élevé.

Proposition

La prescription d'une chimiothérapie adjuvante peut être considérée, tout particulièrement pour les patientes présentant un carcinome canalaire triple négatif, pT1b, d'âge < 50 ans, de grade 3 et avec un fort index de prolifération. Elle ne doit en aucun cas être systématique sur la notion purement sémantique de TTN. La décision de proposer ou pas une chimiothérapie adjuvante par les oncologues est dans ces situations plus guidée par le rapport bénéfice/risque (balance entre risque estimé de rechute à distance et risques inhérents à la chimiothérapie) que par l'objectif de vouloir réduire « à tout prix » le risque de rechute notamment à distance ou d'améliorer la survie globale.

3 - Si oui, quelle chimiothérapie ?

Quand l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est posée, parce que l'oncologue considère le bénéfice absolu en faveur de la patiente, il est logique de prescrire le schéma le plus efficace connu à ce jour. Par voie de conséquence, il est logique d'envisager 6 cycles d'un protocole contenant une anthracycline et un taxane. Nous n'avons pas aujourd'hui d'argument pour privilégier un schéma tout taxane ou tout anthracycline spécifiquement pour les TTN. Certains opteront pour le schéma 4 TC (Docétaxel + Endoxan) de l'étude Jones (4 AC *versus* 4 TC) dans ces situations afin de limiter la toxicité immédiate en termes de qualité de vie notamment et à long terme (réduction du risque de cardiotoxicité et d'hémopathies en rapport avec les anthracyclines) ; c'est un point de vue personnel recevable.

Conclusion

Il reste de nombreuses incertitudes concernant le pronostic, en particulier à distance, des pT1a,b pN0 et triple négatif, compte tenu du manque de données publiées et des nombreux biais que comportent ces séries rétrospectives. Il paraît nécessaire de caractériser plus finement d'un point de vue de la biologie tumorale les TTN dans les

années à venir, et en particulier celles qui sont de petite taille, pour mieux définir leur pronostic et par conséquent les traitements nécessaires.

Dans ce cas particulier des petites tumeurs, cette caractérisation plus fine (via une analyse plus poussée de biomarqueurs en immunohistochimie ou bien une analyse génomique) est rendu difficile par la faible quantité du matériel tumoral disponible mais les progrès technologiques permettent déjà de contourner cette difficulté.

En attendant cela et d'un point de vue pragmatique, on peut proposer de considérer la prescription d'une chimiothérapie adjuvante tout particulièrement pour les patientes présentant un carcinome canalaire triple négatif, pT1b, d'âge < 50 ans (a fortiori ≤ 35 ans mais excessivement rare), de grade SBR 3 et/ou avec un fort index de prolifération.

Enfin, le traitement locorégional doit également être optimal car, comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, les évènements décrits sont peut-être plus souvent des rechutes locorégionales qu'à distance dans certaines séries.

CANCERS DU SEIN T1ABN0M0 SUREXPRESSANT HER2

P. COTTU, M. RODRIGUES

Oncologie médicale, Institut Curie, Paris

Tumeurs T1ab : incidence et dépistage

En France, le rapport 2011 de l'INSERM sur le cancer [134] place le cancer du sein à la deuxième position en incidence avec environ 53 000 cas par an derrière le cancer de la prostate (71 000 cas). Ces variations peuvent être expliquées par des facteurs environnementaux, par l'augmentation de l'espérance de vie, ou encore par des mesures de dépistage précoce. Ainsi, entre 1990 et 2011, le nombre de cancers du sein a évolué progressivement de 30 000 à 53 000 cas par an (+ 77 %). L'incidence aurait connu une baisse chez les femmes ménopausées entre les années 2003 et 2006, corrélée avec la baisse de consommation de traitements hormonaux substitutifs RAVDIN. L'augmentation de l'incidence est néanmoins associée à une diminution de la mortalité relative spécifique à cette tumeur [134, 135].

L'augmentation absolue du nombre de cas invasifs ≤ 10 mm (T1ab) lors des politiques de dépistage est un signe précoce d'efficacité d'une campagne de dépistage [136, 137-139]. À titre de comparaison, aux Pays-Bas [137], le dépistage y fut mis en place entre 1989 et 1997 chez les femmes de 50 à 69 ans. Le taux de cancers du sein invasifs ≤ 2 cm sans atteinte ganglionnaire a été multiplié par 2. L'incidence des cancers du sein > 2 cm a diminué de 10 % durant cette même période. Au Pays de Galles [140], le dépistage a été mis en place entre 1989 et 1991. Entre 1986 et 1995, l'incidence des cancers du sein < 1 cm a été multipliée par 5,6 chez les femmes de 50 à 69 ans. L'incidence des cancers du sein ≥ 3 cm a diminué de 20 % entre 1992 et 1995.

Le programme français de dépistage a été évalué en 2000. La prévalence des cancers du sein T1ab étaient de 32 % des cas de l'ensemble des cancers du sein (*in situ* et invasifs) dépistés lors de la première mammographie [141]. Les T1abN0 représentaient 28 % des cas totaux soit une prévalence de 1,4 cas pour 1 000 femmes.

Pronostic des tumeurs T1abN0 HER2+

Les tumeurs T1abN0 HER2+ représentent de 8 à 13 % des cas T1abN0. Les tumeurs T1abN0 HER2+ sont associées à une survie sans récurrence à 5 ans de l'ordre de 90 % avec une variabilité importante

entre les études. Il existe une très forte hétérogénéité des études rétrospectives quant aux critères de recueil et d'analyse des données, néanmoins la surexpression de HER2 apparaît fréquemment comme un facteur pronostique péjoratif indépendant. Une méta-analyse sur données publiées ou présentées en congrès de la valeur pronostique de la surexpression de HER2 dans les cancers du sein T1abN0 a été réalisée selon les principes de la Cochrane [142]. Cette méta-analyse retient 7 séries des cancers T1abN0 HER2+ non traités par trastuzumab. Il est hasardeux de conclure sur une méta-analyse réalisée sur données publiées, néanmoins ses auteurs retrouvent un pronostic péjoratif de l'expression d'HER2 dans les cancers sur le risque de récurrence, sur le risque de récurrence à distance et la survie globale. Suivant la même procédure d'analyse des données publiées de [13, 19], d'autres auteurs ont confirmé ces résultats [143].

Impact des traitements systémiques : revue de la littérature

Dans ce contexte de pronostic globalement plus défavorable que pour les autres tumeurs T1abN0, la place potentielle des traitements adjuvants systémiques a été évaluée également de manière rétrospective.

Chimiothérapie

La place de la chimiothérapie adjuvante dans les cas T1abN0 HER2+ a été discutée dans deux études. Dans l'étude de Curigliano *et coll.* [19], la chimiothérapie adjuvante n'était pas associée à une diminution du risque de récurrence (9,8 % de récurrence avec chimiothérapie *versus* 6,1 % sans chimiothérapie ; $p = 0,5$). Dans l'étude de Black *et coll.* [144], la chimiothérapie adjuvante était associée à une diminution non significative du risque de récurrence de 4 % *versus* 17 % sans chimiothérapie. Aucune de ces deux études rétrospectives ne fournit de données claires quant à la raison du choix d'une chimiothérapie adjuvante hormis le statut RH dans l'étude de Curigliano *et coll.* On ne peut donc pas affirmer sur ces données que la chimiothérapie cytotoxique adjuvante dans les cas T1abN0 HER2+ soit plus bénéfique que pour la population générale des T1abN0.

Trastuzumab

Nous pouvons extrapoler les données de 4 essais adjuvants du trastuzumab dans les cancers du sein HER2+ afin de rechercher si la taille est un facteur prédictif de l'efficacité du trastuzumab. Les données

de l'essai HERA nous montrent qu'il n'y a pas de différentiel d'efficacité pour le trastuzumab en fonction de la taille tumorale parmi les tumeurs N0 [145]. Le *hazard ratio* de la survie sans récurrence était de 0,59 (IC95 % 0,39-0,91) pour la population N0 et de 0,53 (IC95 % 0,26-1,07) pour les cas entre 11 et 20 mm. Ces résultats ne sont probablement pas significatifs par manque de puissance. L'existence d'un seuil de perte d'efficacité du trastuzumab à 10 mm paraît donc peu probable sur ces données. L'analyse des données des essais N9831 et NSABP B-31 est plus difficile. Nous n'avons pas de comparaison entre tumeurs T1cN0 *versus* tumeurs N0 > 2 cm. Parmi les T1abcNx, la survie sans récurrence à 4 ans était de 90,9 % avec CAT *versus* 81,6 % avec chimiothérapie seule. Le HR était proportionnel à la taille tumorale. L'impact d'une CAT dans les T1abN0 serait donc plus faible que dans les tumeurs supra-centimétriques. Dans cette analyse, l'ajout de trastuzumab n'apporte pas de bénéfice dans les cas N0. Ce résultat peut être expliqué par le faible nombre de cas N0 (292/4 042 incluses). Les données de l'essai BCIRG 006 nous apportent plusieurs informations, dont surtout la notion d'un bénéfice d'une chimiothérapie par AC-TH dans les tumeurs N0 [146]. En ce qui concerne la taille, le meilleur pronostic des tumeurs T1c par rapport aux T1ab et \geq T2 peut s'expliquer par les critères d'inclusion. Les tumeurs T1ab n'étaient incluses qu'en cas d'envahissement ganglionnaire. Il s'agit donc d'une comparaison entre les tumeurs T1abN+ et un groupe de tumeurs T1cN0/T1cN+. Le groupe des tumeurs T1cN0/T1cN+ ne bénéficie pas de l'ajout du trastuzumab. Cette observation suggère que les tumeurs T1abN0 HER2+ ne bénéficieraient pas de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante.

Au total il est très difficile de conclure sur l'utilité de l'adjonction du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs T1abN0 HER2+ à partir des essais cliniques prospectifs. Les séries rétrospectives de taille significative sur le bénéfice de la CAT dans les cancers T1abN0 HER2+ est résumé dans le tableau 1. L'étude française récemment publiée montre une diminution absolue significative de 6 % du risque de récurrence à 40 mois [147]. Nous pouvons comparer ce résultat avec celui d'une étude monocentrique similaire de 2011 montrant sur 99 patientes une réduction non-significative du risque de récurrence invasive du cancer du sein avec une CAT [40]. Il est à noter que le taux de survie dite « sans récurrence invasive » de cette étude correspond à une définition agrégeant l'ensemble des récurrences invasives mammaires ainsi que les seconds primitifs hors sein [40]. Nous ne disposons pas pour cette étude d'un taux de survie sans

récidive invasive du primitif mammaire comparable à celui de notre série. On retrouve dans cette publication une tendance non-significative à la diminution du risque de récurrence avec la CAT. L'impact du trastuzumab est légèrement inférieur à celui de la CAT dans notre étude possiblement en raison de la présence de patientes traitées par chimiothérapie dans le groupe sans trastuzumab. Un autre travail rétrospectif sur les données de registre du sud du Pays de Galles retrouvait 24 cas de tumeurs T1abN0 HER2+ parmi les 338 cas HER2+ relevés [148]. L'étude unicentrique de Ghanem *et coll.* compare les patientes n'ayant reçu ni chimiothérapie ni trastuzumab *versus* l'ensemble des autres patientes. Leur faible échantillonnage ne permet de retrouver de différence significative. Les autres travaux ne présentent pas suffisamment de patientes traitées par CAT pour que l'on puisse les analyser (tableau 1).

Facteurs pronostiques spécifiques et revue des données de l'étude française

L'analyse détaillée de l'étude française montre qu'au cours du suivi 16 récurrences et 4 décès liés à l'évolution tumorale ont eu lieu [147]. Aucun décès non lié à l'évolution tumorale n'a eu lieu. Le faible nombre de cas RH+ non traités par une **hormonothérapie** adjuvante ne permet pas une évaluation de l'efficacité de celle-ci. La suite de l'analyse s'est focalisée sur les patientes n'ayant reçu ni chimiothérapie ni trastuzumab (groupe CAT-) et celles ayant reçu une **chimiothérapie associée au trastuzumab** (groupe CAT+). Deux récurrences ont eu lieu dans le groupe CAT+, 13 ont eu lieu dans le groupe CAT-. Trois patientes du groupe CAT- sont décédées. La SSR à 40 mois était de 93 % pour les patientes CAT- *versus* 99 % pour les patientes CAT+ (p log-rank = 0,02). Les courbes de Kaplan-Meier présentant les SSR des groupes CAT+ et CAT- sont présentées dans la Figure 1.

Une seule récurrence est survenue après 60 mois (dans le groupe CAT-). Le nombre nécessaire de patientes à traiter (NNT) pour éviter une récurrence était de 17. Le NNT pour éviter un décès lié au cancer était de 31. Afin de réduire le biais de sélection des patientes, un modèle de Cox a été construit avec deux facteurs : la prescription de CAT et le score de propension. Dans cette analyse, la prescription de CAT se révélait très significativement associée à un risque diminué de récurrence ($p = 0,0006$). Un modèle de Cox n'intégrant que la variable CAT sans le score de propension ne retrouvait pas une telle valeur ($p = 0,04$).

Tableau 1. Revue des données rétrospectives de survie à 3 ans avec une CAT en phase adjuvante des cancers du sein T1abN0 HER2+. CT : chimiothérapie ; CAT : chimiothérapie associée au trastuzumab

Références	Nombre de patientes		Caractéristiques	Risque de récurrence		
	T1aN0 HER2 +	T1bN0 HER2 +			Risque de récurrence sans trastuzumab	Risque de récurrence avec trastuzumab
Mc Arthur [149]	35	64	54 ont reçu une CAT	survie sans récurrence invasive locorégionale à 3 ans	sans CT ni trastuzumab ou CT seule 92 %	CAT 96 %
			18 ont reçu une CT sans trastuzumab	survie sans récurrence invasive controlatérale à 3 ans	97 %	100 %
			Suivi médian de 36 mois	survie sans récurrence invasive à distance à 3 ans	97 %	100 %
				survie globale à 3 ans	98 %	98 %
Webster [150]	12	12	7 ont reçu une CAT	nombre de récurrences à 25 mois	sans CAT 2/12 (17 %)	CAT 0/12
Ghanem [151]	6	29	6 ont reçu une CT seule 5 ont reçu une CAT 1 a reçu du trastuzumab seul Suivi médian de 80 mois pour le groupe avec traitement adjuvant	nombre de récurrences	sans CT ni trastuzumab 2/23 (9 %)	CT seule, trastuzumab seul ou CAT 2/12 (17 %)
Rodrigues	77	175	129 ont reçu une CAT	survie sans récurrence à 40 mois	sans CAT ni CT ni trastuzumab 93 %	avec CAT 99 %
			123 n'ont reçu ni trastuzumab ni CT	survie sans récurrence à distance à 40 mois	97 %	100 %
			Suivi médian de 40 mois pour le groupe CAT+	survie globale à 40 mois	99 %	100 %

Les facteurs associés aux récurrences ont été explorés grâce à un modèle multivarié de Cox. Dans ce modèle, seulement trois variables étaient significativement associées à un risque réduit de récurrence : l'utilisation d'une CAT, le statut RH+, et l'absence d'embolies lympho-vasculaires (limite de la significativité après correction selon Bonferroni) (tableau 2).

Dans une analyse exploratoire de sous-groupes, le bénéfice de la CAT en fonction du statut des RH et ELV a été étudié. Sans CAT, les patientes porteuses de tumeurs RH- présentaient une SSR à 40 mois de 84 % *versus* 96 % pour les tumeurs RH+ (log-rank $p = 0,0007$). Chez les patientes RH-, la CAT était associée à une meilleure SSR à 40 mois : 98 % *versus* 84 % sans CAT (log-rank $p = 0,0003$). Le bénéfice de la CAT pour les RH+ n'était pas significatif. Sans CAT, les patientes porteuses de tumeurs ELV+ présentaient une SSR à 40 mois de 73 % *versus* 96 % pour les tumeurs ELV- (log-rank $p = 0,0012$). Dans les cas ELV+, la CAT était associée à un risque plus faible de récurrence avec une SSR à 40 mois de 100 % *versus* 73 % sans CAT (log-rank $p = 0,003$). Le bénéfice de la CAT dans les cas ELV- n'était pas statistiquement significatif (log-rank $p = 0,2$). Le statut des RH et des ELV permettait donc de déterminer les cas de patientes bénéficiant le plus d'un traitement par CAT. Afin de confirmer cette hypothèse, les patientes ont été divisées en deux sous-groupes, (i) RH- et/ou ELV+ ($n = 120$) comparativement (ii) aux cas RH+ ELV- ($n = 124$; cf. figure 2). L'interaction entre la CAT et ce critère composite RH/ELV était à la limite de la significativité (p du test d'interaction = 0,056).

Discussion : bénéfice et toxicité

Dans l'étude française, trois patientes ont eu une diminution asymptomatique de la FEVG en cours de traitement par trastuzumab (dont deux avaient reçu une anthracycline au préalable). Aucune patiente sans trastuzumab n'a eu d'altération de la fonction cardiaque. Le nombre de patientes nécessaire pour voir apparaître une toxicité (NNH) cardiaque peut donc être estimé à environ 43. Le choix du protocole de chimiothérapie associé au trastuzumab est essentiel. En effet, en l'absence de données pour l'utilisation du trastuzumab seul, cette molécule ne devrait pas être prescrite sans chimiothérapie associée en phase adjuvante. Le trastuzumab a une toxicité cardiaque propre qui s'ajoute au risque cardiaque lié aux anthracyclines [152]. Le NNT dans l'étude française pour éviter une récurrence était de 17 [153]. Cette valeur est similaire à celle que Kelly *et coll.* avaient estimé dans

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans récurrence en fonction du traitement par CAT. CAT : chimiothérapie adjuvante associée au trastuzumab

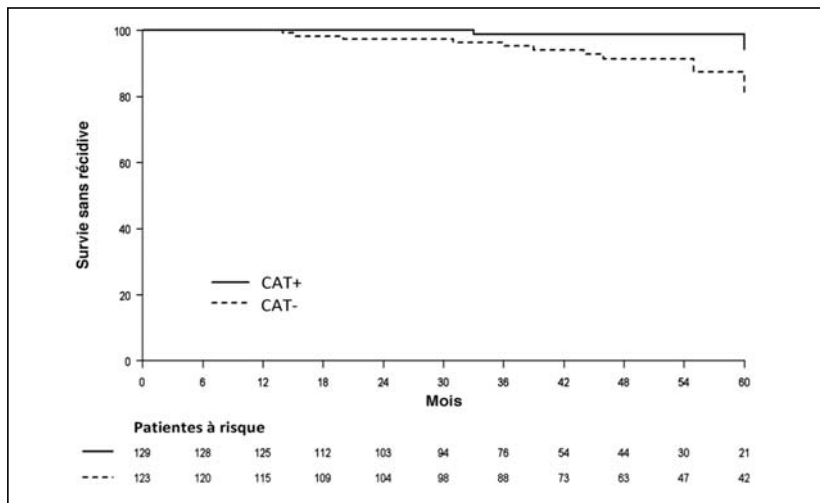


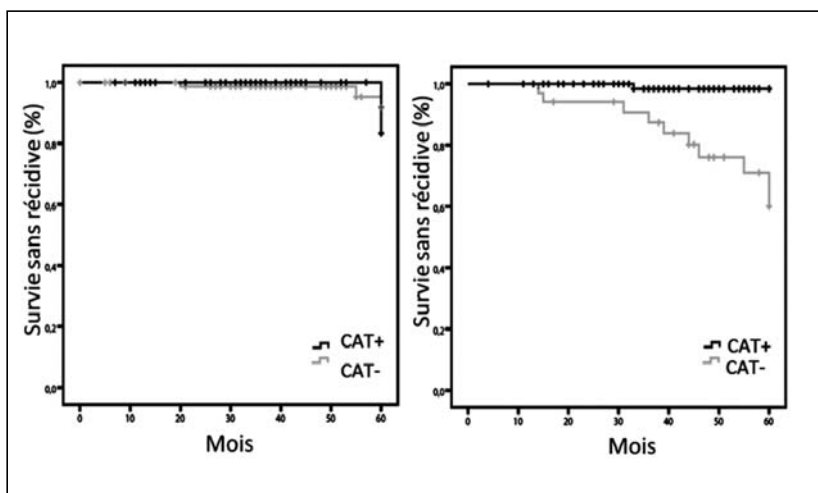
Tableau 2. Facteurs associés au risque de récurrence en analyse multivariée. Le seuil de p considéré comme significatif était de 0,02 selon Bonferroni. En raison de la variance importante des résultats, les hazard ratio ne sont pas indiqués. CAT : chimiothérapie associée au trastuzumab ; NR : test non réalisé en multivarié car la valeur d'entrée dans le modèle après analyse univariée était supérieure à 0,1 ; RH : récepteurs hormonaux ; ELV : embolies lymphovasculaires.

		p
CAT	Oui	0,003
	Non	
Statut des RH	Absents	0,005
	Présents	
ELV	Oui	0,02
	Non	
Grade	1, 2, 3	NR
Taille	T1a	NR
	T1b	
Âge	Variable continue	NR
Index mitotique	1, 2, 3	NR
Type de chirurgie	Mastectomie	NR
	Tumorectomie	
Radiothérapie adjuvante	Oui	NR
	Non	

les essais du trastuzumab en situation adjuvante (NNT entre 13 et 35, référence [154]). Bien que possiblement sous-estimée dans une série rétrospective, la valeur calculée de NNH à 43 est élevée et supérieure au NNT de 17. De plus les toxicités cardiaques liées au trastuzumab sont le plus souvent temporaires et se résolvent après arrêt du trastuzumab [152]. Ces données de toxicité spécifique du trastuzumab sont favorables à l'utilisation d'une CAT dans les cas T1abN0 HER2+.

Il existe deux principaux types de protocoles de chimiothérapie : (i) les protocoles basés sur une combinaison d'agents alkylants, anthracyclines et taxanes (AC ou FEC-Docétaxel ou paclitaxel), (ii) les protocoles sans anthracyclines (type TC, taxotere cyclophosphamide ; et TCa, taxotere carboplatine). L'essai BCIRG006 comparait le TCaH à l'AC-TH [146]. De manière attendue, la fréquence des insuffisances cardiaques de grade 3 ou 4 était cinq fois plus élevé dans le groupe AC-TH (n = 21 ; 2 % *versus* 0,4 % avec le TCaH). Le risque de leucémie aiguë était également augmenté avec l'administration d'anthracyclines (0,3 % pour AC-T + AC-TH *versus* 0,1 % avec le TCaH). Par rapport au TCaH, l'AC-TH augmentait le risque de toxicités grade 3-4 dont : les myalgies, le syndrome mains-pieds, les vomissements, la neuropathie sensitive et la toxicité unguéale. Le TCaH était associé à

Figure 2. Courbes de survie sans récurrence de Kaplan-Meier en fonction du traitement par CAT dans les cas RH+ ELV- (n=124 ; courbe de gauche) et dans les cas RH- et/ou ELV+ (n=120 ; courbe de droite). CAT : chimiothérapie adjuvante associée au trastuzumab



un risque plus élevé de thrombopénie et d'anémie de grade 3-4. Il n'y avait pas de différence d'efficacité selon les auteurs entre le TCaH et l'AC-TH. Il y avait pourtant une tendance non significative à une meilleure SSR à 60 mois pour l'AC-TH par rapport au TCaH (84 % *versus* 81 %). Il est à noter que l'étude était dessinée pour détecter un HR de 0,64 entre ces deux protocoles avec une puissance de 75 %. S'il y a effectivement une différence de l'ordre de 3 % entre ces protocoles, l'essai n'aurait pas permis de la percevoir. Il semble donc que la différence d'efficacité entre le protocole par TCaH et celui par AC-TH soit faible. Il ne serait cliniquement significatif que pour les patientes ayant un risque de récurrence de plus de 10-15 %. Cette différence peut être liée à l'omission de l'anthracycline ou à une moindre efficacité du carboplatine par rapport au cyclophosphamide.

Conclusions et propositions

L'incidence du cancer du sein augmente régulièrement en France depuis une trentaine d'années. Avec la mise en place du dépistage systématique en France, le taux de « petits » cancers augmentent. Ces cancers sont habituellement d'un pronostic favorable. Néanmoins en cas de surexpression de la protéine HER2, ces carcinomes peuvent récidiver dans 10 % des cas.

Certains auteurs proposent une décroissance thérapeutique dans ces tumeurs en raison du risque de récurrence plus faible que les tumeurs HER2+ supra-centimétriques [155]. En l'absence de données, on ne peut pas proposer une utilisation du trastuzumab seul ou en association avec une hormonothérapie en phase adjuvante hors cas exceptionnels. Alors que les données des essais prospectifs sont discordantes, les données de notre série et d'autres études rétrospectives nous indiquent qu'une CAT dans les cas T1abN0 HER2+ permettrait de réduire le risque absolu de récurrence de 4 à 6 %. Cette réduction du risque de rechute est proche du bénéfice obtenu dans les essais randomisés du trastuzumab en phase adjuvante.

Bien que ce bénéfice soit statistiquement significatif, le faible bénéfice absolu nous pousse à sélectionner les patientes les plus à même de bénéficier de la CAT. Dans l'étude française, les patientes présentant une tumeur RH+ sans embolies avaient un pronostic favorable. Les autres patientes (RH- et/ou embolies+) avaient un risque de récurrence de plus de 15 % à 40 mois similairement aux tumeurs supra-centimétriques, ce qui permet de recommander assez fermement la proposition d'un traitement systémique adjuvant associant chimiothérapie

et trastuzumab. Les protocoles les plus courants associent le FEC ou l'AC au Docétaxel ou paclitaxel. Dans les autres cas, l'abstention thérapeutique pourrait être la règle. Bien que non formellement validés dans la population HER2+, d'autres critères tels le grade cellulaire, l'âge de la patiente, l'index mitotique ou la taille tumorale sont des facteurs pronostiques dans l'ensemble des tumeurs T1abN0. Ils pourraient être utiles afin de sélectionner parmi les tumeurs T1abN0 HER2+ RH+ sans embolies celles qui bénéficieraient de la CAT. L'impact de la CAT étant probablement plus faible dans ces cas, on pourrait alors proposer un protocole mieux toléré sans anthracyclines. Le TCaH est le seul protocole validé par une phase III dans les tumeurs HER2+. Le protocole par TCH n'a pas été validé mais (i) le TC est efficace *versus* AC dans les tumeurs HER2+, (ii) l'ajout de trastuzumab à un protocole sans anthracycline est bien toléré et (iii) nous disposons d'un recul nettement plus grand avec le cyclophosphamide qu'avec le carboplatine en phase adjuvante des cancers du sein. Ces raisons font que les protocoles TCaH et TCH sont tous deux envisageables dans cette situation. Bien sûr, la prescription d'une CAT dans les cancers T1abN0 devra être pondérée par les toxicités attendues chez ces patientes. Dans tous ces cas complexes, la patiente devra être informée précisément du caractère incertain de la balance bénéfique/risque, et la décision sera la plus partagée possible.

Les résultats de tous ces travaux ont permis une évolution des référentiels. Les recommandations ne proposaient pas de CAT dans ces cas avant 2008. À présent la plupart proposent de la discuter pour les cas T1b. Les recommandations de l'ESMO [156] et de l'Institut national du cancer (<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>) sont plus flexibles en discutant une CAT dans les T1abN0 HER2+ en fonction des facteurs pronostiques présents. Ce changement de référentiels s'associera à coup sûr à une augmentation du coût du traitement du cancer du sein en France.

Il est important de rappeler que la quasi-totalité de nos connaissances sur les petits cancers du sein HER2+ reposent sur des données rétrospectives. Les études observationnelles ont des défauts de taille. Elles ne sont ni équilibrées ni randomisées, il existe des biais de sélection, de suivi et d'interprétation. Les différences entre groupes peuvent être liées, non pas au traitement mais aux caractéristiques des patientes. Seule l'attribution randomisée de la CAT permettrait de fournir une estimation fiable non biaisée de l'effet du traitement.

Malheureusement, à la vue des recommandations actuelles (issues de ces mêmes séries rétrospectives), l'inclusion dans un essai clinique randomisant une CAT contre l'absence de traitement adjuvant dans ces

cas pose des problèmes éthiques évidents. Quelques rares essais à travers le monde sont ouverts à ces patientes ou ont été récemment clos, leurs résultats ne sont pas encore connus. Il semble nécessaire à présent de permettre à ces patientes de bénéficier de places dans les mêmes essais cliniques que les patientes atteintes de cancers du sein HER2+ supra-centimétriques. Avec un seuil α bilatéral de 5 %, β de 20 % et en considérant les résultats de notre étude, le nombre de patientes nécessaire pour retrouver un bénéfice relatif de 22 % comme dans HERA serait de 1 540 patientes dans les cas supra-centimétriques et de près de 5 800 patientes pour les tumeurs plus petites. L'inclusion de ces patientes entraînerait donc une augmentation mécanique du nombre de patientes à inclure, de la durée et du coût de l'essai, et annihile de facto sa faisabilité. Il est néanmoins possible de réduire le nombre de patientes nécessaires en ciblant mieux celles les plus à risque de récurrence. Cela pourrait se faire grâce aux critères clinico-biologiques habituels ou avec l'aide des nouvelles techniques d'analyse génomique ou transcriptomique (OncotypeDx[®], Mammaprint[®] etc.). Ces technologies pourraient apporter une information complémentaire mais leurs biais de construction et l'absence d'évaluation prospective à l'heure actuelle font qu'ils ne sont pas recommandés en France. La sélection de ces patientes à haut risque de récurrence a également un sens sur le plan thérapeutique car il est probable qu'elles soient celles qui bénéficieront le plus des nouvelles thérapeutiques anti-HER2.

TUMEURS T1AB N0 RH+ HER2-: ENTRE DÉSESCALADE ET ESCALADE ?

D. COEFFIC

Oncologie médicale, clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

Hormonothérapie

Pour une tumeur pT1abN0 exprimant RH+, les arguments en faveur d'une indication de chimiothérapie ne sont pas très nombreux. Par un réflexe naturel, on se tourne vers ce qui nous reste, c'est-à-dire l'hormonothérapie sous ses formes habituelles, sur la base de deux arguments : il y aura toujours un bénéfice avec une hormonothérapie, et le bénéfice/risque est plutôt en faveur d'un traitement (a contrario de la chimiothérapie). Ce raisonnement fait souvent abstraction de la notion de qualité de vie sur le long terme, parfois très altérée par l'hormonothérapie. Il convient donc de se demander s'il existe des profils de patientes qui ne retireraient pas de bénéfice à une hormonothérapie.

Concernant le bénéfice de l'hormonothérapie, quelle que soit la taille de la tumeur, il est établi. Ainsi la méta-analyse de l'EBCTCG actualisée dans le Lancet 2011 [157] montre l'impact de tamoxifène *versus* placebo sur 20 études et plus de 21 000 patientes. En risque relatif à 5 ans, on observe une diminution du risque de rechute de 39 % et du risque de décès de 30 %. Dans l'analyse en sous-groupes (*Forest Plot*) le bénéfice est conservé pour les formes T1 avec les T1c. Mais nous ne disposons pas d'analyse spécifique pour les tumeurs T1ab en raison probablement de la faiblesse des effectifs. Les données ne concernent que des femmes en activité ovarienne.

Pour les femmes ménopausées nous n'avons pas de données de méta-analyse comparant inhibiteur de l'aromatase *versus* abstention. Cela s'explique par l'histoire du développement de l'hormonothérapie, les inhibiteurs de l'aromatase ayant essentiellement été comparés au bras contrôle représenté par le tamoxifène. On dispose donc des données comparatives entre inhibiteurs de l'aromatase et tamoxifène, et également entre un traitement séquentiel par tamoxifène puis IA et tamoxifène [158]. Ainsi, par extrapolation à partir du bénéfice déjà connu avec le tamoxifène, on peut exprimer un bénéfice en risque relatif à 57 % pour la rechute et à 47 % pour le décès.

Dans le cas des tumeurs pT1abN0, une absence d'hormonothérapie pourrait se justifier dans un contexte de tumeur de très bon pronostic, ou le bénéfice serait trop faible pour l'hormonothérapie, et

largement contrer par le profil de tolérance à l'hormonothérapie additionné au risque relatif de décès lié aux comorbidités et à l'âge.

Christiansen *et al.* (3) ont publié une série rétrospective à partir du registre Danois [159]. La cohorte reprend 3 197 patientes avec comme critères de sélection, une tumeur pT1, pN0 CCI grade 1 ou CLI grade 1-2, RE + et/ou RP+, et n'ayant reçu aucun traitement médicamenteux adjuvant. Le risque relatif de mortalité est comparé au risque de mortalité de la population générale en fonction de la taille (pT1a/b/c) et de l'âge. On observe un RR de 1 pour les patientes de plus de 60 ans avec T1a-b, alors que pour les patientes plus jeunes et/ou T1c le RR est supérieur à 1 et augmente inversement de l'âge. On peut donc légitimement se demander si les tumeurs T1a-b > 60 ans dans cette population bénéficieront réellement de l'hormonothérapie en l'état actuel des connaissances de santé publique en matière de longévité. Il y a cependant une limite à ce raisonnement : il fait abstraction du risque et de la prévention de second cancer prodigué éventuellement par l'hormonothérapie.

Une absence d'hormonothérapie pourrait se justifier également dans une population peu sensible à l'hormonothérapie. À ce stade, il faut exclure de notre champ de raisonnement la différence entre luminales A et B quel que soit son fondement biologique (KI 67 ou autre) car les tumeurs luminales B sont aussi considérées comme hormonosensibles. Il s'agit plutôt d'exclure les tumeurs faussement RH +.

On peut se baser sur le pourcentage d'expression en IHC. Ainsi, l'étude d'Iwamoto a repris une série de 465 tumeurs pour la corrélation entre IHC, ESR 1m-RNA et profil moléculaire avec la signature PAM-50 [8]. Le degré d'expression d'ESR1 m-RNA est reconnu comme discriminant de la réelle hormonosensibilité [160]. Dans la série d'Iwamoto, les auteurs se sont plus particulièrement intéressés à la population surexprimant « très faiblement » les RH (1 à 9 %). Les trois quarts de cette population n'ont pas d'expression significative d'ESR 1 m-RNA. Selon la signature PAM 50, on ne retrouve que 2 luminales B sur les 25 cas de cette sous-population, les autres sont « normal-like » « basal-like » ou « HER2 » et on ne retrouve pas de « luminal A ». Les résultats de cette étude font écho aux données antérieures de l'étude de Mazouni [161] qui mesurent un impact positif du tamoxifène largement au-delà de 10 % en IHC et en dosage par « immuno-assay ». Au-delà des pourcentages et des techniques qui s'affinent avec le temps, on peut considérer qu'une IHC en dessous de 10 % a de fortes chances de témoigner d'une « non-hormonosensibilité ».

Un autre aspect du problème doit être pris en compte, celui de la tolérance à court et à moyen terme. À court terme, la prise d'IA n'est pas dénuée d'effets secondaires, comme les douleurs ostéo-articulaires qui grèvent franchement la qualité de vie chez 59 % des patientes, ou encore les baisses de libido présentes chez la moitié des patientes [162]. Sur le long terme, on pense aussi à la majoration des comorbidités. Ainsi, l'utilisation des IA chez la femme ménopausée, dans le cadre d'une méta-analyse sur la toxicité publiée en 2011 regroupant les grands essais adjuvants d'hormonothérapie, augmente de façon significative le risque cardiovasculaire (4,2 % d'incidence *versus* 3,4 % dans la population témoin) et ce d'autant plus que le traitement par IA est prolongé [163]. C'est encore une raison pour être très prudent dans nos indications chez la femme âgée. Enfin, on sait que le tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre de façon non anecdotique, avec un risque relatif à 3,8 chez la femme entre 55 et 70 ans [157].

Parce que l'on est face à un traitement long avec l'hormonothérapie, il faut aussi poser la question du respect de la prise du traitement. Une étude allemande sur la compliance montre des résultats un peu provocateurs [164]. Cette publication décrit la discordance entre la prise théorique, une sorte de « monde un peu idéal », avec la prise réellement constatée. Les écarts en pourcentage sont de 20 % pour le tamoxifène et de 31 % pour les IA. Les facteurs de non-adhérence au programme thérapeutique ont été décrits dans une étude américaine [165]. Ainsi, l'arrêt précoce et la non-adhérence sont plus fréquemment retrouvés au-delà de 65 ans, en cas de comorbidité et en cas de célibat (et de veuvage).

En conclusion, à travers un certain nombre d'études basées sur le suivi rétrospectif, donc avec un niveau de preuve faible, et en se basant aussi sur la notion de bénéfique/risque, on peut esquisser une population qui ne bénéficiera pas réellement de l'hormonothérapie :

- patiente de plus de 60 ans avec un CCI de grade 1 ou un CLI de grade 1-2 ;
- patiente surexprimant faiblement les RE (< 10 %) ;
- patiente âgée présentant des comorbidités cardiovasculaires ;
- espérance de vie courte ;
- problème de compliance.

Naturellement, la décision de prise d'une hormonothérapie doit aussi reposer sur une information éclairée et l'acceptation de la patiente. Dans le futur, il est probable que nous disposions d'instrument décisionnel plus prédictif en matière d'hormonothérapie. Ainsi un index de prédictivité de la sensibilité au tamoxifène reposant sur une signature à 165 gènes a ainsi été publié en 2010 [166].

Chimiothérapie

Il faut garder à l'esprit qu'aucune étude randomisée et prospective dans la littérature ne répond directement à la question du bénéfice de la chimiothérapie dans les tumeurs T1ab pN0, quel que soit le sous-groupe phénotypique.

On peut dire qu'en théorie toute patiente bénéficiera peu ou prou d'une chimiothérapie, quelle que soit la taille de la tumeur, ainsi que le suggère la méta-analyse d'Oxford, mais on ne peut faire abstraction de la toxicité de la chimiothérapie et du rapport bénéfice/risque [133]. Dans l'étude rétrospective publiée en 2001 sur les données du NSABP, sur 1 024 patientes T1ab pN0 RE+, on retrouve un *trend* ($p = 0,07$) en faveur des patientes ayant reçu TAM + chimio *versus* TAM seul pour la RFS à 8 ans [167].

Il serait tentant d'identifier une sous-population qui pourrait bénéficier de la chimiothérapie selon certains paramètres. Mais les données dans ce domaine sont essentiellement pronostiques. Nous avons à notre disposition un grand nombre de séries rétrospectives qui ont pu établir les variables influençant le pronostic des tumeurs pT1ab pN0. On voit se détacher très nettement deux paramètres très indépendants : l'âge et la prolifération (incarnée essentiellement par le KI 67).

Dans une cohorte italienne de 704 patientes T1abN0 [39], tous groupes moléculaires confondus (avec des proportions habituelles), seul le jeune âge est identifié comme susceptible d'impacter sur le risque de récurrence en analyse multivariée tenant compte du statut des RH et de Her2. Dans une autre cohorte coréenne [38], comportant 375 patientes du même type que la précédente mais avec des T1Mic, l'âge < 35 ans ressort aussi en analyse multivariée comme influençant le risque de récurrence. Dans une série américaine du même type qui comporte 1 012 patientes traitées de 1990 à 2002 [16], non traitées par chimiothérapie et trastuzumab, on note, toujours en analyse multivariée (avec RH et HER 2 inclus dans l'analyse), une différence significative en risque de récurrence entre la population < 35 ans et la population > 50 ans.

Le jeune âge ressort bien comme le facteur le plus pondérant dans cette population. On le verra plus loin dans ce chapitre, c'est aussi la variable la plus discriminante sur « Adjuvant! Online ».

Le KI 67 est moins souvent cité dans la littérature car son obtention est plus malaisée sur les séries rétrospectives et il pose parfois des problèmes de standardisation. Il ressort quand même à travers plusieurs études. La série rétrospective de 1 024 patientes du NSABP [167], T1ab-N0, incluant luminal A et B, dont certaine Her2+, montre que le KI 67 avec un « cut-off » de 14 % est le seul facteur impactant

sur la DFS à l'exclusion des patientes Her2+. Une autre série d'origine italienne [48], portant sur 425 patientes comprenant cette fois-ci des tumeurs triples négatives, suggère qu'un KI 67 supérieur à 20 % impacte négativement sur la DFS, indépendamment de la sur-expression des récepteurs hormonaux, de Her 2 et des emboles.

D'autres facteurs de prolifération plus classiques tels que le grade III ou la présence d'emboles vasculaires ressortent dans certaines études, c'est le cas de la série rétrospective de Gonzales-Angulo publiée dans le JCO en 2006 [13], et les auteurs proposent même de pouvoir engager une chimiothérapie sur ce type de paramètres.

Il ne s'agit là que de facteurs pronostics, d'ailleurs bien connus quelle que soit la taille de la tumeur. On ne doit pas les assimiler directement à des facteurs prédictifs, et il est difficile sur un plan strictement méthodologique d'engager un traitement systémique sur ces seuls paramètres. Mais on peut aussi légitimement souligner que l'administration de cytotoxiques standards tels que les anthracyclines ou les taxanes ne répond pas vraiment au principe de prédictivité compte tenu du mode d'action mais aussi de l'échec à identifier des biomarqueurs prédictifs bien spécifiques de ces drogues. Il serait peut-être possible dans cette population d'en revenir à la modélisation statistique, en l'occurrence « Adjuvant! Online », qui comprend dans sa base de données des petites tumeurs.

On pourrait considérer comme satisfaisant pour la chimiothérapie un gain additionnel de plus de 5 % pour la récidive à 10 ans, en plus de l'hormonothérapie (qui sera réalisée dans la plupart des cas).

Cette approche peut être étudiée en faisant varier les paramètres d'âge et de grade histologique et en retenant un certain nombre de conventions :

- chimiothérapie administrée : séquentielle sur 6 cycles (la plus couramment administrée en France, type FEC 100 - TXT) ;
- hormonothérapie : tamoxifène jusqu'à 45 ans, traitement séquentiel à 50 ans, puis traitement exclusif par inhibiteur de l'aromatase au-delà ;
- patiente en parfaite santé.

« Adjuvant! Online » prenant en compte l'état général et implémentant les comorbidités, on regardera cette « simulation » pour une patiente en bon état général, pour une patiente présentant un état général moyen en rapport avec son âge, et enfin pour une patiente présentant 2 comorbidités significatives.

Il faut noter que la « bascule pronostic » dans « Adjuvant! Online », qui ne figure pas explicitement dans les tableaux, se fait de 49 ans à 50 ans.

Tableau récapitulatif du bénéfice additionnel de la chimiothérapie sur 10 ans, en risque de récurrence, en plus de l'hormonothérapie, en fonction de l'âge et du grade histologique, selon « Adjuvant! Online », chez une patiente en bon état général, présentant une tumeur pT1ab pN0

Âge	30 ans TAM	35 ans TAM	40 ans TAM	45 ans TAM	50 ans TAM-IA	55 ans IA	60 ans IA	65 ans IA	70 ans IA
Grade 1	7,7	5,2	5,3	5,3	3,4	3,3	2,7	2,8	2,5
Grade 2	9,1	6,3	6,3	6,3	4	4	3,3	3,3	3,1
Grade 3	10,6	7,3	7,4	7,4	4,7	4,7	3,8	3,9	3,6

Même simulation pour une patiente présentant un état général moyen en rapport avec son âge.

Âge	30 ans TAM	35 ans TAM	40 ans TAM	45 ans TAM	50 ans TAM-IA	55 ans IA	60 ans IA	65 ans IA	70 ans IA
Grade 1	7,7	5,3	5,2	5,1	3,2	2,7	2,7	2,5	2,2
Grade 2	9,1	6,2	6,2	6,1	3,8	3,1	3,1	3	3,7
Grade 3	10,6	7,3	7,4	7,3	4,6	4,6	3,7	3,5	3,2

Même simulation pour une patiente présentant deux comorbidités significatives.

Âge	30 ans TAM	35 ans TAM	40 ans TAM	45 ans TAM	50 ans TAM-IA	55 ans IA	60 ans IA	65 ans IA	70 ans IA
Grade 1	7,5	4,9	4,9	4,5	2,2	2,3	1,4	0,7	0,4
Grade 2	8,9	6	5,7	5,5	3,1	2,8	1,7	1	0,4
Grade 3	10,3	7	6,6	6,4	3,7	3,2	1,9	1	0,4

Parmi les grands biais de « Adjuvant! Online », on notera l'absence de prise en compte du statut Her2+, la faiblesse de l'effectif en dessous de 36 ans, et la non-prise en compte de la différence entre carcinome canalaire et carcinome lobulaire.

Ainsi, selon « Adjuvant! Online », on pourrait parler de bénéfice acceptable dans les populations suivantes :

- patiente de moins de 50 ans, grade 2 ou 3, en bon état général ;
- patiente de moins de 50 ans, grade 3, si comorbidités significatives.

Cette démarche modélisée reste à optimiser. C'est le cas du *Nottingham Prognostic Index* (NPI) qui a fait l'objet d'une modification tenant compte du statut Her2+ et de la surexpression prise séparément de RE et de RP dans sa dernière version [168]. Mais le NPI n'intègre pas l'âge dans le calcul, limitant ainsi son intérêt dans ce type de population.

Il est possible que les signatures génomiques ou moléculaires puissent répondre à la question de la prédictivité de la chimiothérapie. C'est déjà le cas pour OncotypeDx[®] qui est rapporté comme un test à valeur prédictive pour une chimiothérapie de type CMF [169], mais pas encore pour d'autres régimes de chimiothérapie. Dans ce même article, les auteurs ont un effectif de 110 tumeurs T1ab (représentant 17 % de l'effectif global). Parmi ces 110 tumeurs, jusqu'à 36 % des patientes pourraient justifier d'une chimiothérapie adjuvante (16 % avec RS élevé et 20 % avec RS intermédiaire). Il en est de même avec le MammaPrint[®], on retrouve 40 % de T1ab ayant une signature de mauvais pronostic [67]. Le sujet des signatures ou d'autres approches telles que UPA/PI fait l'objet d'un chapitre spécifique dans le cadre du groupe des petites tumeurs, auquel je vous renvoie.

Dans le cas d'une indication de chimiothérapie pour une pT1ab pN0 luminale, compte tenu des bénéfices qui restent malgré tout faible, il serait tentant de proposer un régime qui ménage le bénéfice/risque. À ce jour, aucune étude randomisée ne répond directement à la question que ce soit en termes d'efficacité ou de comparaison des profils de toxicité entre deux régimes de chimiothérapie. On ne retrouve pas non plus dans la littérature d'essai adjuvant de patiente N0 ayant reposé sur une stratification sur la taille (1 cm). On peut alors regarder les études en sous-groupes parfois effectuées lorsque les essais comportaient quelques effectifs de tumeur T1ab. Hélas, on ne retrouve ce type d'analyse en sous-populations que dans les formes Her2+ (études HERA et BCIRG 006), comportant essentiellement des T1c. En conclusion, la notion de bénéfice avec la chimiothérapie ne peut pas être niée en l'état actuel de la littérature. Mais ce bénéfice vient vite se confronter à la notion de bénéfice/risque.

En l'état actuel, les notions d'âge jeune et de prolifération (KI 67 et SBR) ressortent comme des éléments pronostics pertinents dans cette population, et probablement à travers la modélisation statistique comme des facteurs de pondération du bénéfice d'une chimiothérapie, en l'absence de méthode et d'outils plus avancés (signature génomique ou UPA). Dans les limites de la modélisation d'« Adjuvant! Online », un sous-groupe de patientes jeunes, en bon état et avec un SBR à 2 ou 3, pourrait bénéficier d'une chimiothérapie, mais cette approche est limitée par l'absence de connaissance du statut Her2 dans cette même modélisation. En revanche, on ne peut en aucun cas faire de recommandation de désescalade du régime de chimiothérapie dans cette population qui serait fondée sur la similarité d'efficacité ou la notion de bénéfice/risque en l'état actuel de la littérature.

Déclaration publique d'intérêt

L'ensemble des auteurs des recommandations de Saint-Paul-de-Vence ont déclaré leurs conflits d'intérêts auprès des organisateurs de la conférence de consensus Saint-Paul-de-Vence 2013.

Bibliographie

- [1] UICC. 7^e édition de la classification. TNM des tumeurs malignes ed. Wiley-Blackwell 2010.
- [2] Lakhani SR *et al.* WHO Classification of Tumours of the Breast, fourth edition, ed. IARC, Lyon 2012.
- [3] Cancellato G *et al.* Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(3):713-20.
- [4] Lester SC *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1515-38.
- [5] Mise à jour 2011 des compte-rendus d'anatomopathologie: données minimales à renseigner pour une tumeur primitive. INCa 2011.
- [6] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
- [7] Hammond ME *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
- [8] Iwamoto T *et al.* Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2012;30(7):729-34.
- [9] Standards, O.e.R. Cancers du sein infiltrants non métastatiques. Ed. JL Eurotext, Paris 2001.
- [10] Park YH *et al.* Small node-negative (T1b-cN0) invasive hormone receptor-positive breast cancers: is there a subpopulation that might have benefit from adjuvant chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):247-55.
- [11] Dalenc F *et al.* PT1a,bN0M0 breast carcinoma characteristics and management: the French ODISSEE cohort. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):abstr e 11084.
- [12] Garassino I *et al.* Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment criteria for adjuvant therapy. *Breast* 2009;18(4):263-6.
- [13] Gonzalez-Angulo AM *et al.* High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700-6.
- [14] Hanrahan EO *et al.* Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4952-60.
- [15] Sanchez-Munoz A *et al.* Outcome of small invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement. *Breast J* 2010;17(1):32-8.
- [16] Theriault RL *et al.* Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011;11(5):325-31.
- [17] Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1193-9.
- [18] Chia S *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 over-expression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5697-704.
- [19] Curigliano G *et al.* Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5693-9.
- [20] Groenwold RH, Hak E, Hoes AW. Quantitative assessment of unobserved confounding is mandatory in nonrandomized intervention studies. *J Clin Epidemiol* 2009;62(1):22-8.
- [21] Joensuu H *et al.* Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003;9(3):923-30.
- [22] Cheang MC *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736-50.
- [23] Nielsen TO *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like

subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367-74.

[24] Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2012;21(2):112-23.

[25] Barrett T *et al.* Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer* 2009;101(9):1522-8.

[26] Dillman RO, Chicco S. Radiologic tests after a new diagnosis of breast cancer. *Eff Clin Pract* 2000;3(1):1-6.

[27] Kasem AR *et al.* Bone scan and liver ultrasound scan in the preoperative staging for primary breast cancer. *Breast J* 2006;12(6):544-8.

[28] Kim H *et al.* The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):637-41.

[29] Koizumi M *et al.* What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Jpn J Clin Oncol*, 2001;31(6):263-9.

[30] Lee JE *et al.* The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma: reevaluation by the 2003 American Joint Committee on Cancer staging system. *Cancer* 2005;104(3):499-503.

[31] Puglisi F *et al.* Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16(2):263-6.

[32] Myers RE *et al.* Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001;164(10):1439-44.

[33] Muller D, Kohler G, Ohlinger R. Staging procedures in primary breast cancer. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2397-400.

[34] Schneider C *et al.* Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269(1):9-12.

[35] Lee B *et al.* The clinical significance of radiologically detected silent pulmonary nodules in early breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(12):2001-6.

[36] Kennedy T *et al.* Treatment trends and factors associated with survival in T1aN0 and T1bN0 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2918-27.

[37] Horio A *et al.* High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *Int J Clin Oncol* 2012;17(2):131-6.

[38] Kwon JH *et al.* Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 2010;10:557.

[39] Livi L *et al.* Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118(13):3236-43.

[40] McArthur HL *et al.* Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011.

[41] Tanaka K *et al.* Effect of HER2 status on risk of recurrence in women with small, node-negative breast tumours. *Br J Surg* 2011;98(11):1561-5.

[42] Wong FY, Yip CS, Chua ET. Implications of HER2 amplification in small, node-negative breast cancers: do Asians differ? *World J Surg* 2012;36(2):287-94.

[43] Habel LA *et al.* A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):R25.

[44] Rouanet P *et al.* HER2 Expression Is the Major Risk Factor for Recurrence in pT1a-b,N0 Breast Cancer: a French Regional Population-Based Study of 671 Patients. *Cancer Research* 2011;71(24(Supplement to Cancer Research)):28s.

[45] Elias AD. Management of Small T1a/b N0 Breast Cancers. in 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings 2012.

[46] Rosner D, Lane WW. Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy? Identifying additional subsets of low-risk patients who are highly curable by surgery alone. *Cancer* 1991;68(7):1482-94.

[47] Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25(2):127-39.

[48] Colleoni M *et al.* Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol* 2004;15(11):1633-9.

[49] Park YH *et al.* A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status

- in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(3):653-61.
- [50] Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999;85(10):2183-9.
- [51] Leitner SP *et al.* Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995;76(11):2266-74.
- [52] Rosen PP *et al.* Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193(1):15-25.
- [53] Rosen PR *et al.* A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(3):355-66.
- [54] Rosner D. Youth, race, and labor: working kids and historical ambivalence in twentieth century America. *Am J Ind Med* 1993;24(3):275-81.
- [55] Stierer M *et al.* Long-term analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller than one centimeter. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(2):151-60.
- [56] Baak JP *et al.* Proliferation accurately identifies the high-risk patients among small, low-grade, lymph node-negative invasive breast cancers. *Ann Oncol* 2008;19(4):649-54.
- [57] Fisher B *et al.* Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4141-9.
- [58] Fisher ER *et al.* Pathobiology of small invasive breast cancers without metastases (T1a/b, N0, M0): National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-21. *Cancer* 2007;110(9):1929-36.
- [59] Quiet CA *et al.* Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1144-51.
- [60] Lai HW *et al.* Prognostic significance of triple negative breast cancer at tumor size 1 cm and smaller. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(1):18-24.
- [61] Shao T *et al.* Clinical significance of HER2+ and triple-negative status in patients with tumor size ≤ 1 cm and node negative breast cancer. in *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2011.
- [62] Ravdin PM *et al.* Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(4):980-91.
- [63] Jankowitz RC *et al.* Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):R98.
- [64] Mook S *et al.* Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1070-6.
- [65] Olivetto IA *et al.* Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2716-25.
- [66] Van de Vijver MJ *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999-2009.
- [67] Mook S *et al.* Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1406-13.
- [68] Cancer I.N.d. (2009) Biomarqueurs tissulaires uPA-PAI-1, Oncotype DXTM et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein (novembre 2009). Volume,
- [69] Harris L *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
- [70] Thomssen C *et al.* Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(14):1028-9.
- [71] Vetter M *et al.* Prognostic factors uPA/PAI-1: measurement in core needle biopsies and corresponding surgical material. in *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2012.
- [72] Belot A *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2008;56(3): 159-75.
- [73] Belkacemi Y *et al.* Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul-de-Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79(2):91-102.
- [74] Ash DV *et al.* Seven-year follow-up on 334 patients treated by breast conserving surgery

and short course radical postoperative radiotherapy: a report of the Yorkshire Breast Cancer Group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7(2):93-6.

[75] Olivotto IA *et al.* Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996;41(1):7-13.

[76] Shelley W *et al.* A shorter fractionation schedule for post-lumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1219-28.

[77] Williams MV *et al.* National survey of radiotherapy fractionation practice in 2003. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(1):3-14.

[78] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62(740):679-94.

[79] Mannino M, Yarnold JR. Shorter fractionation schedules in breast cancer radiotherapy: clinical and economic implications. *Eur J Cancer* 2009;45(5):730-1.

[80] Yarnold J *et al.* Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75(1):9-17.

[81] Bentzen SM *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.

[82] Bentzen SM *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.

[83] Whelan T *et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.

[84] Owen JR *et al.* Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467-71.

[85] Whelan TJ *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20.

[86] Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1843; author reply 1843-4.

[87] Herbert C *et al.* The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;82(5):2086-92.

[88] Hopwood P *et al.* Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2011;11(3):231-40.

[89] Belkacemi Y *et al.* Accelerated partial breast irradiation: a concept to individualize treatment in breast cancer. *Cancer Radiother* 2007;11(6-7):287-95.

[90] Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81(1):1-20.

[91] Ribeiro GG *et al.* Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques: interim report of a clinical trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990;2(1):27-34.

[92] Ribeiro GG *et al.* The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(5):278-83.

[93] Dodwell DJ *et al.* A randomised study of whole-breast *versus* tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(8):618-22.

[94] Polgar C *et al.* High-dose-rate brachytherapy alone *versus* whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1173-81.

[95] Polgar C *et al.* Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma-5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):694-702.

[96] Valachis A *et al.* Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010;16(3):245-51.

[97] Smith BD *et al.* Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.

- [98] Polgar C *et al.* Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94(3):264-73.
- [99] Vicini FA *et al.* Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external breast radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1124-30.
- [100] Vaidya JS *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy *versus* whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91-102.
- [101] Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast* 2011;20(3):S111-5.
- [102] Bartelink H *et al.* 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;25(22):3259-65.
- [103] Romestaing P *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(3):963-8.
- [104] Ceilley E *et al.* Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):365-73.
- [105] Murphy C *et al.* Impact of the radiation boost on outcomes after breast-conserving surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):69-76.
- [106] Cutuli B *et al.* Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(1):79-88.
- [107] Poortmans PM *et al.* Impact of the boost dose of 10 Gy *versus* 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90(1):80-5.
- [108] Anderson WF *et al.* Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(1):121-6.
- [109] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):550-6.
- [110] Fentiman IS *et al.* Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003;39(3):300-8.
- [111] Fentiman IS *et al.* Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003;39(3):309-16.
- [112] Hughes KS *et al.* Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
- [113] Fyles AW *et al.* Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963-70.
- [114] Potter R *et al.* Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):334-40.
- [115] Ballard-Barbash R *et al.* Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(11):716-26.
- [116] Gage I *et al.* Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(2):245-51.
- [117] Wo JY *et al.* Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2619-27.
- [118] Engel J *et al.* The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1794-806.
- [119] Husemann Y *et al.* Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 2008;13(1):58-68.
- [120] Schmidt-Kittler O *et al.* From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(13):7737-42.
- [121] Van't Veer LJ *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.

- [122] Lee AK *et al.* Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bNOMO): clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997;79(4):761-71.
- [123] Podsypanina K *et al.* Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008;321(5897):1841-4.
- [124] Bertucci F *et al.* How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008; 123(1):236-40.
- [125] Rakha EA *et al.* Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15(7): 2302-10.
- [126] Sihto H *et al.* Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4103-10.
- [127] Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J* 2009;15(5):454-60.
- [128] Dent R *et al.* Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):423-8.
- [129] Rakha EA *et al.* Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109(1):25-32.
- [130] Ho AY *et al.* Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy. *Cancer* 2012;118(20):4944-52.
- [131] Goldhirsch A *et al.* Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8):1736-47.
- [132] Penault-Llorca F *et al.* Node negative breast cancer. Beyond international consensus: a pragmatic approach. *Bull Cancer* 2011;98(7): 807-25.
- [133] Peto R *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
- [134] INSERM. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 - Rapport technique. 2011.
- [135] Guerin S, Doyon F, Hill C. The frequency of cancer in France in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends. *Bull Cancer* 2009;96(1):51-7.
- [136] Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007;109(11): 2205-12.
- [137] Fracheboud J *et al.* Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91(5):861-7.
- [138] Schmidt F *et al.* Medical audit after 26,711 breast imaging studies: improved rate of detection of small breast carcinomas (classified as Tis or T1a,b). *Cancer* 1998;83(12):2516-20.
- [139] Schootman M *et al.* The full potential of breast cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85(3):219-22.
- [140] Kricger A *et al.* Breast cancer in New South Wales in 1972-1995: tumor size and the impact of mammographic screening. *Int J Cancer* 1999;81(6):877-80.
- [141] Bernier M. Rapport sur les résultats du dépistage du cancer du sein. Sénat.
- [142] Petrelli F, Barni S. Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bN0M0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis. *Med Oncol* 2012;29(4):2586-93.
- [143] Amir E *et al.* P2-12-07: Pooled Analysis of Outcomes of T1a/bN0, HER2-Amplified Breast Cancer. *Cancer Research* 2011;71(24):P2-12-07.
- [144] Black D, Y.J., Martei Y, Michaelson J, Dominguez F, Bhan A, Burstein H, Winer E, Goss P, Smith B, Recurrence risk in T1a-b, node negative, HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;100(1).
- [145] Untch M *et al.* Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008;19(6): 1090-6.
- [146] Slamon D *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2012;365(14):1273-83.
- [147] Rodrigues MJ *et al.* Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 2012.

- [148] Webster RM *et al.* Exploring the use and impact of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer patients in a large UK cancer network. Do the results of international clinical trials translate into a similar benefit for patients in South East Wales? *Br J Cancer* 2012;106(1):32-8.
- [149] McArthur HL *et al.* Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011;117(24): 5461-8.
- [150] Webster RM *et al.* Exploring the use and impact of adjuvant Trastuzumab for HER2-positive breast cancer patients in a large UK cancer network. *Br J Cancer* 2012;106(1):32-8.
- [151] Ghanem IC, E.M., De Velasco G, Castaneda CA, Manso L, Mendiola C, Valdivieso N, Dorta M, Cortes-Funes H. Effect of chemotherapy and trastuzumab as adjuvant treatment for small HER2-positive breast cancer: a single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011(29s):e11031.
- [152] Jones AL *et al.* 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; 100(5):684-92.
- [153] Rodrigues MJ *et al.* Evaluating the risk-benefit ratio of adjuvant trastuzumab-based therapy for T1a,bN0M0 HER2-positive breast carcinomas. *Ann Oncol* 2011;22(11):2530.
- [154] Kelly CM *et al.* Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold? *Ann Oncol* 2011.
- [155] Burstein HJ, Winer EP. Refining therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: T stands for trastuzumab, tumor size, and treatment strategy. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5671-3.
- [156] Aebi S *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22(6):vi12-24.
- [157] Davies C *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
- [158] Dowsett M *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors *versus* tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28(3):509-18.
- [159] Christiansen P *et al.* Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(18):1363-72.
- [160] Kim C *et al.* Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4160-7.
- [161] Mazouni C *et al.* Is quantitative estrogen receptor expression useful in the evaluation of the clinical prognosis? Analysis of a homogeneous series of 797 patients with prospective determination of the ER status using simultaneous EIA and IHC. *Eur J Cancer* 2010; 46(15):2716-25.
- [162] Oberguggenberger A *et al.* Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs). *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(2):553-61.
- [163] Amir E *et al.* Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299-309.
- [164] Ziller V *et al.* Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(3):431-6.
- [165] Hershman DL *et al.* Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4120-8.
- [166] Symmans WF *et al.* Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4111-9.
- [167] Fisher B *et al.* Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):112-20.
- [168] Van Belle V *et al.* Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4129-34.
- [169] Paik S *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.