

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

## Traitements néoadjuvants et classification moléculaire

L. CEUGNART (Lille),  
J. SELZ, C. HENNEQUIN (Paris),  
F. ETTORE (Nice),  
A. GONÇALVES (Marseille)

### INTRODUCTION

Le concept de traitement néoadjuvant n'est pas nouveau car il a été introduit par Claude Jacquillat dans les années 70-80 et il est intéressant de noter que le terme néoadjuvant qu'il avait inventé a été adopté de façon internationale.

Comme tous les visionnaires, son concept a mis du temps à prendre place dans nos pratiques, mais il a fallu pour cela explorer les diverses stratégies adjuvantes, découvrir de nouvelles molécules, de nouvelles façons d'administrer les drogues (modulation, intensification thérapeutique...). De plus, son idée était de pouvoir éviter l'acte chirurgical à ses patientes.

Parallèlement les stratégies de dépistage et l'information auprès des patientes a permis de découvrir des tumeurs de plus en plus petites, où la question de l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante se posait.

Les progrès les plus importants des dernières années ont porté sur la biologie des tumeurs et l'apparition des classifications moléculaires. La classification TNM fait progressivement place à une prise en charge que l'on essaie au mieux d'adapter à la tumeur elle-même dans le but

de mieux prédire la « réponse » au traitement et partant d'améliorer le pronostic de nos patientes.

Ce n'est donc plus la taille de la tumeur qui va être l'indication ou non d'un traitement médical adjuvant mais bien son profil biologique.

Ce concept de traitement néoadjuvant permet donc de tester *in vivo* la sensibilité de la tumeur au traitement médical, tout en permettant d'améliorer l'opérabilité de certains cancers et de permettre des traitements conservateurs, là où une amputation aurait été nécessaire comme traitement initial si le geste chirurgical avait été retenu comme premier geste thérapeutique.

De plus les traitements néoadjuvants ne sont possibles que dans le cadre d'une stratégie multidisciplinaire rigoureuse où l'anatomopathologiste, le radiologue, l'oncologue médical, le chirurgien et le radiothérapeute **doivent impérativement se concerter** au début du traitement et à intervalles réguliers pendant le déroulement des différents temps thérapeutiques.

Les textes qui suivent ont été rédigés par les différents acteurs principaux d'un traitement néoadjuvant après différentes réunions où a présidé cet esprit multidisciplinaire.

## CHIRURGIE LOCORÉGIONALE LORS DES TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS

### **Le premier geste chirurgical est la pose de l'abord veineux central**

Il s'agit d'un geste en apparence simple qui consiste à placer un cathéter dans la veine cave supérieure, relié à un abord sous-cutané, permettant d'éviter les perfusions dans les membres supérieurs de drogues toxiques pour l'endothélium, responsables de scléroses veineuses et, par conséquent, de difficulté de perfusion.

Ce geste en apparence simple comporte une infinité de variations !

Il peut être posé par un chirurgien, par un anesthésiste, un radiologue vasculaire... en fonction des habitudes locales du centre de traitement.

L'abord veineux peut se faire par une dissection de la veine céphalique, une ponction directe de la veine sous-clavière ou par une ponction jugulaire. La pose peut se faire sous anesthésie générale, sous neurolept-analgésie ou sous anesthésie locale. La place de l'abord veineux se fait en règle général du côté opposé à celui du cancer, au mieux dans le sillon delto-pectoral, pour limiter le caractère inesthétique du dispositif et de la cicatrice nécessaire à sa pose. La place du cathéter doit être vérifiée par une scopie en per-opératoire et un cliché thoracique en postopératoire.

Ce geste en apparence simple est responsable de complications immédiates et secondaires qui peuvent retarder la mise en route du traitement (hématome, pneumothorax) et surtout empêcher le bon déroulement de la chimiothérapie, soit de façon temporaire, lorsque le site se déplace « le site tourne sur lui-même », empêchant la perfusion, nécessitant la repose du boîtier et éventuellement de passer une chimiothérapie par voie périphérique, le geste de repositionnement du cathéter devant se faire à distance de la dernière chimiothérapie pour éviter les problèmes de coagulation et les risques infectieux.

Le cathéter peut également se boucher ou faire un coude, notamment dans la pince costo-claviculaire. Là encore il faudra repositionner le cathéter et/ou le boîtier.

L'utilisation d'une sonde d'échographie est recommandée pour repérer au mieux la veine en cas de ponction sous-cutanée lors de la mise en place du cathéter.

Les risques infectieux représentent une complication majeure au cours du traitement. Le boîtier doit être surveillé avec soin et tout signe évoquant une infection du boîtier et/ou du cathéter doit immédiatement faire arrêter la chimiothérapie et faire retirer l'abord veineux.

Les complications gravissimes que le non-respect des règles de surveillance peut entraîner sont les septicémies particulièrement graves du fait du cathéter dans la veine cave supérieure et les extravasations qui non reconnues et/ou non traitées à temps sont également responsables d'évolutions dramatiques, pouvant à elles seules engager le pronostic vital. Les complications imposent par ailleurs l'arrêt de la chimiothérapie, ce qui entraîne une perte de chance du fait d'un traitement incomplet ou délivré dans une chronologie inadéquate. Les complications sont évaluées dans la littérature de l'ordre de 0,4-0,2 % pour 1 000 jours d'utilisation et évaluées dans leur ensemble à 0,4 %

La discussion continue sur l'attitude à adopter à l'égard du PAC une fois la chimiothérapie terminée. Il n'existe aucune règle de bonne pratique en la matière. L'abord veineux peut être retiré dès la fin de la chimiothérapie, mais nombreux sont les oncologues médicaux qui préfèrent garder l'abord veineux de 6 mois à deux ans, sans aucune justification. La pratique de l'héparinisation du cathéter est actuellement totalement abandonnée. Les souvenirs des difficultés rencontrées lors de la pose du cathéter expliquent parfois les réticences des patientes à faire retirer le dispositif.

La dernière complication, non exceptionnelle, survenant lors de l'ablation du cathéter est la migration de celui-ci dans la veine cave supérieure, lors de la désadaptation du cathéter du boîtier. Cette complication est réglée simplement en envoyant la patiente dans un service de radiologie vasculaire où la montée d'un « lasso » permet l'ablation du cathéter de façon simple, mais entraîne une forte inquiétude chez les patientes [1].

## **La chirurgie locorégionale à proprement parler**

La chirurgie du cancer du sein après traitement néoadjuvant doit obéir, comme celle des autres cancers, aux règles de chirurgie carcinologique.

La patiente doit être informée de la procédure, elle doit avoir signé un consentement éclairé où il doit exister une trace de l'information délivrée et elle doit être informée de la possibilité de ré-intervention en fonction de découvertes opératoires ou postopératoires.

Il est particulièrement important que le chirurgien rencontre la patiente avant tout traitement. En effet, le taux de réponse complète va croissant au cours des années et cette première consultation permettra, en dehors du fait que la patiente saura qu'un geste chirurgical sera réalisé chez elle, de bien repérer la tumeur dans le sein et de faire un schéma.

Les alternatives thérapeutiques, traitement conservateur ou mastectomie, seront expliquées et elles seront répétées à la fin de la chimiothérapie.

**Il est fondamental de placer un clip** au milieu du traitement s'il n'a pas été placé lors de la biopsie initiale, car en cas de réponse complète, il permettra de retrouver la zone dont il faut assurer l'exérèse.

Enfin, dans le cadre d'une bonne multidisciplinarité, **la patiente sera revue en chirurgie juste avant ou juste après l'avant-dernière cure de chimiothérapie afin de pouvoir programmer l'intervention dans les délais corrects** à la fin de la chimiothérapie. Il est en effet difficile d'intégrer une patiente dans un programme opératoire si, du fait d'une mauvaise transmission, la patiente est vue 3 semaines après la dernière chimiothérapie.

Pour que le caractère TN confère un profil particulier à la prise en charge, il faut qu'une biopsie ait permis le diagnostic de cancer et que les dosages des RE, RP et HER2 aient été réalisés.

Il est donc nécessaire de confier les fragments obtenus par biopsie à un laboratoire fiable. De ce fait, il sera parfois nécessaire de refaire des biopsies, à la fois pour confirmer le caractère TN et pour garder un fragment en congélation.

## La prise en charge de la tumeur mammaire

Lorsque l'on voit une patiente porteuse d'un cancer survenant dans une famille où une mutation BRCA a déjà été identifiée ou lors d'une histoire familiale particulière, le délai préchirurgical, que nécessite le déroulement de la chimiothérapie néoadjuvante, permet à la patiente et à l'équipe de déterminer au mieux le geste le plus adapté au cancer et à l'histoire familiale. Une reconstruction mammaire immédiate dont l'indication est conditionnée par l'indication de radiothérapie de paroi est rarement proposée en cas de traitement néoadjuvant, celui-ci s'adressant particulièrement aux grosses tumeurs et/ou aux tumeurs aux paramètres biologiques d'agressivité élevés donc, dans la majorité des cas, candidates à une irradiation postopératoire.

Le choix entre tumorectomie et mastectomie prend en compte la taille initiale de la tumeur et le reliquat post-néoadjuvant ainsi que le rapport entre la taille de la tumeur et celle du sein [2]. Un résultat cosmétique correct est indispensable et peut imposer un geste d'oncoplastie [3] pour éviter une déformation qui sera ensuite aggravée et figée par l'irradiation et donc difficile à corriger secondairement.

Un geste de chirurgie oncoplastique est parfaitement réalisable au décours du traitement médical néoadjuvant, sans augmentation de la morbidité postopératoire.

Il est, en revanche, formellement déconseillé, même devant une demande pressante de la patiente, de réaliser une reconstruction immédiate par prothèse [4]. L'irradiation postopératoire risque, en effet, de figer et rétracter la peau sur la prothèse, ce qui entraîne un résultat constamment médiocre et souvent douloureux. Le deuxième temps de reconstruction, indispensable à la qualité du résultat, sera fait à la fin de l'irradiation imposant à la patiente plusieurs mois de contrainte esthétique. Ce deuxième temps sur prothèse irradiée est souvent plus difficile qu'une reconstruction secondaire classique. En ce qui concerne les reconstructions par lambeau, quelle que soit la nature de la stratégie choisie, elles exposent à des difficultés cicatricielles qui risquent de retarder les traitements postopératoires et qui ne sont donc pas recommandées en reconstruction immédiate.

L'étendue de l'exérèse se fait selon le volume du reliquat lésionnel, après la chimiothérapie. En effet, l'intérêt du traitement est de faire régresser la lésion pour permettre de réaliser un traitement conservateur, là où une mastectomie était initialement nécessaire. Il serait donc illogique de se baser sur la taille de la tumeur initiale.

La patiente sera bien informée avant l'intervention que l'étude des marges d'exérèse peut entraîner une mastectomie secondaire, surtout en cas de lésion lobulaire ou de lésion multifocale de proximité. L'analyse de la pièce opératoire, lorsqu'elle ne découvre pas de lésion résiduelle, peut témoigner d'une réponse complète. Le chirurgien s'interroge néanmoins toujours sur l'adéquation de son geste, d'où l'importance du fameux clip ou coil et d'une analyse de la pièce par un anatomopathologiste expérimenté, capable de retrouver les stigmates de la lésion.

## **La prise en charge axillaire**

La réalisation d'un curage axillaire classique est recommandée et tous les essais thérapeutiques actuels continuent à demander un curage ramenant au minimum 6 ganglions axillaires.

La constatation de curages ganglionnaires négatifs lors de l'analyse de la pièce opératoire peut signifier soit que les ganglions axillaires étaient négatifs initialement soit que le traitement les a stérilisés.

Les recommandations récentes de l'INCa et de la SFSPM soulignent l'importance d'un examen échographique systématique et attentif de l'aisselle et une ponction ou une biopsie des aspects suspects pour définir au mieux le statut N.

C'est donc la constatation de creux axillaires indemnes de tumeur qui a permis d'étendre le concept de ganglion sentinelle (GS) aux traitements néoadjuvants.

### GS Avant la chimiothérapie

#### Avantages

- Pas de doute sur le statut du N axillaire
- Si N- pas de curage complémentaire
- Pose du PAC en même temps que le GS

#### Inconvénients

- Deux interventions
- Pas d'évaluation du « down staging »
- Pas de changement de la chimiothérapie en fonction du résultat ni d'aide à la décision d'un tt si N+ après la chimio
- Doute sur le « down staging » si tous les N+ sont retirés

L'identification du GS avant le traitement est réalisé par certaines équipes.

Plusieurs travaux sont en cours (GANEA en France, J.M. Classe coordinateur) ou publiés lors du dernier congrès de San Antonio 2012 (ACOSOG Z0017 et SENTINA). Les deux études se sont intéressées au taux de faux négatifs en faisant la technique du ganglion sentinelle, suivie par un curage ganglionnaire [5, 6].

### GS après chimiothérapie

#### ACOSOG Z1071 Boughey et Al

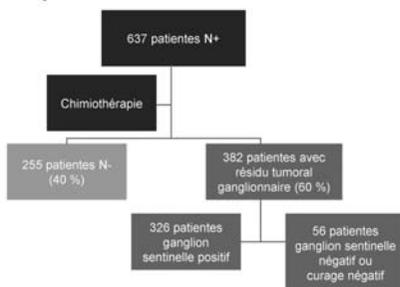
- T0-4, N1-2 M0
- Chirurgie, GS, suivi de curage axillaire
- Taux de faux négatifs après N1 et au minimum 2 GS retirés
- Envahissement > 0,2mm HES
- 756 patientes de juillet 2009-2011
- 643 évaluables

### Ganglion sentinelle et tt néoadjuvant

- Statut correct dans 84% des 695, 258 N- et 327 N+ (83,8%, 549/655 N1) et 90% (36/40 N2)
- Réponse pathologique complète chez 643 patientes 40,3% (40,3 N1 et 50% N2)
- Chez les N+ le GS était le seul site dans 40%
- Avec deux GS retirés le taux de faux négatifs était de 12% chez les N1 et 0 chez les N2
- Chez les 40 faux négatifs le nombre de ganglions+ dans le curage complémentaire était: 1 dans 50%, 2 dans 25% 3 dans 10% et de 4-9 dans 15%



#### Essai ACOSOG Z1071 : rôle du ganglion sentinelle chez les patientes N+ traitées par chimiothérapie néo-adjuvante



→ Le ganglion sentinelle identifie correctement le statut ganglionnaire dans 91,2 % des cas



*D'après Boughey J et al., abstr. S2-1 actualisé*

Le taux de faux négatifs, c'est-à-dire de ganglions envahis, non détectés par la technique du GS est de 12-20 % et il augmente dans la littérature jusqu'à près de 30 % dans les lésions T3.

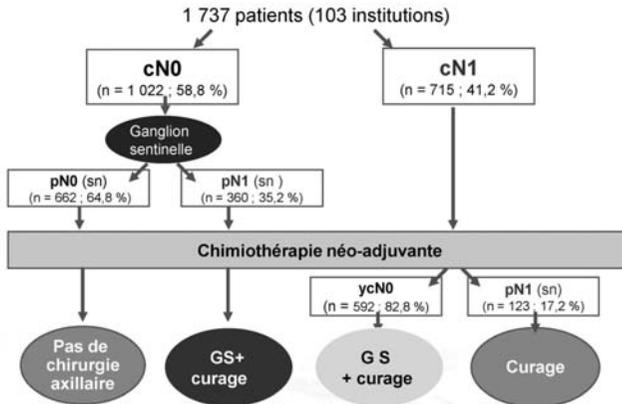
Ces travaux qui font suite aux données d'ACOSOGZ0011 et du NSAB B32 démontrant l'absence de différence en termes de récives axillaires, de survie sans récive et de survie globale, laissent penser que la reprise chirurgicale après GS va disparaître rapidement des études américaines.

Cette non reprise chirurgicale est basée sur le fait que l'irradiation postopératoire, par deux faisceaux tangentiels, en cas de traitements conservateurs prend la base de l'aisselle et donc stérilise les éventuels ganglions envahis.

E-journal de l'Institut  
SABCS 2012

### Essai SENTINEA (1)

#### Schéma de l'étude



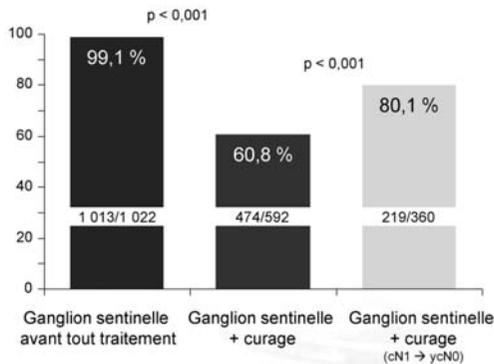
D'après Kuehn d'Esslingen T et al., abstr. S2-2 actualisé

E-journal de l'Institut  
SABCS 2012

### Essai SENTINEA (2)

#### Résultats

#### Ganglion sentinelle repéré et enlevé



D'après Kuehn d'Esslingen T et al., abstr. S2-2 actualisé

La technique de radiothérapie n'est pas standardisée dans ces études et de grandes variations existent en fonction des équipes. Les travaux de radiothérapie, notamment européens, ne sont pas aussi optimistes que leurs collègues nord-américains sur le contrôle de l'aisselle par l'irradiation.

Une fois de plus la technique du GS ne doit pas être une démonstration de l'habileté des chirurgiens, mais elle doit s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire.

Toute cette stratégie doit impérativement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec remise d'un programme personnalisé de soins (PPS) à la patiente.

## Bibliographie

- [1] Busch JD, Herrmann J, Heller F, Derlin T, Koops A, Adam G, Habermann CR. Follow-up of radiologically totally implanted central venous access ports of the upper arm: long-term complications in 127,750 catheter-days. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Aug;199(2):447-52. doi: 10.2214/AJR.11.7970.
- [2] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf. Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010;116:1184-91.
- [3] Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML *et al.* Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:3219-32.
- [4] Dawood S, Merajver SD, Viens P *et al.* International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized treatment *Ann Oncol* 2011;22: 515-23.
- [5] Boughey JC *et al.* The role of sentinel node surgery in patients presenting with positive nodes who receive neo adjuvant therapy. The results from ACOSOG Z 1071 trial SABCS meeting Dec 2012 presentation S2-1.
- [6] Kuehn T *et al.* Sentinel node biopsy before or after neo adjuvant chemotherapy. Final results from the prospective German multi-institutional SENTINA trial. SABCS meeting Dec 2012 presentation S2-2.

## IMAGERIE MAMMAIRE ET CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

L. CEUGNART

Centre régional de lutte contre le cancer de Lille

### Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est une des modalités du traitement des cancers du sein localement avancés. L'un de ses objectifs est de diminuer le volume tumoral afin de permettre une prise en charge chirurgicale optimale et, si possible, de proposer un traitement conservateur du sein. Le choix est dans un premier temps clinique et nécessite donc l'avis d'un clinicien, si possible chirurgien.

L'imagerie joue un rôle aux différentes étapes de la prise en charge, du bilan locorégional et général initial à l'évaluation du résidu tumoral en fin de traitement, mais a également des capacités en termes de prédiction de réponse voire de facteurs pronostiques. La mammographie, à la base du bilan d'évaluation, de suivi et de fin de traitement, est associée aujourd'hui dans un grand nombre de protocoles à l'IRM en raison des possibilités de cette technique d'imagerie en termes de prédiction et d'évaluation finale de la réponse. À partir de la revue systématique des indications d'IRM effectuée en 2010 par l'EUSOMA [1], nous rapportons la place des différentes modalités d'imagerie et plus particulièrement de l'IRM aux différentes étapes de la prise en charge des patientes traitées par CNA.

### Imagerie dans le bilan initial d'une potentielle indication de CNA

Au stade initial, l'imagerie doit répondre aux éléments suivants en association avec les données cliniques :

- faire le bilan exhaustif du sein à traiter :
  - pour la lésion index :
    - définir la taille et la localisation dans le sein,
    - obtenir une preuve histologique précise,
    - réaliser un marquage par pose de clip pour la chirurgie de clôture,
  - recherche de lésions surnuméraires :
    - avec preuve histologique systématique du caractère néoplasique,

- description de la taille et localisation par rapport à la lésion index (pour chirurgie oncoplastique éventuelle) ;
- faire le *staging* ganglionnaire homolatéral ;
- faire le bilan du sein controlatéral ;
- effectuer un bilan d’extension général.

L’imagerie actuelle du bilan d’un cancer du sein comporte une mammographie et une échographie mammaire et axillaire bilatérale.

La preuve histologique du caractère néoplasique doit être systématique. La réalisation de microbiopsies mammaires (3 prélèvements avec aiguille automatique 16 gauges minimum) permet d’obtenir avec une fiabilité supérieure à 98 % [2] le diagnostic de cancer et les éléments anatomopathologiques nécessaires à la mise en route du traitement (récepteurs, Ki67, Her2 et autres marqueurs de prolifération). Si les preuves de l’existence de lésions multiples homolatérales peuvent être apportées par l’imagerie conventionnelle, la réalisation de l’IRM n’apparaît pas nécessaire, puisqu’il y a une indication théorique de mastectomie totale, en dehors de l’étude du sein controlatéral.

L’exploration axillaire et sous-clavière par échographie doit être systématique [3] avec réalisation d’une cytologie ou d’une microbiopsie en cas de critères ultrasonores suspects d’envahissement ganglionnaire (forme ronde, aspect hypoéchogène, épaissement focal supérieur à 3 mm de la corticale ganglionnaire). Les critères morphologiques ultrasonores ne sont pas suffisants pour faire la différence entre envahissement et inflammation, l’échographie ayant une sensibilité de 61 % et une spécificité de 83 % selon une méta-analyse de 2011. Par contre, les performances des techniques percutanées sont excellentes avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 100 % [4]. La notion d’adénopathies envahies en préthérapeutique est un élément important puisque ce paramètre ne peut pas toujours être obtenu après la CNA. En revanche, un examen échographique ou cytologique négatif n’élimine pas l’envahissement axillaire.

Le TEP présente par ailleurs des performances comparables à l’échographie dans l’évaluation du creux axillaire et ne permet donc pas, en cas de résultat négatif, de surseoir au ganglion sentinelle. Elle n’a donc actuellement pas d’indication dans le bilan loco-régional [3].

### *Repérage du lit tumoral*

En cas de probabilité importante de mise en route d’une CNA, il est indispensable de mettre en place un repère métallique au « centre » de la tumeur pour permettre le repérage préopératoire post-CNA de la zone tumorale initiale [5]. La mise en place du clip au moment de la biopsie initiale évite la réalisation d’une seconde ponction mammaire

mais surtout le risque d'oubli et de disparition de toute cible en imagerie lors du contrôle intervalaire qui est souvent programmé à la fin de la troisième cure.

#### *Place de l'IRM initiale*

Dans le cas d'une CNA potentielle, plusieurs sociétés savantes dont la Société européenne d'imagerie du sein EUSOBI [6] ont proposé la réalisation systématique d'une IRM mammaire. L'IRM doit être réalisée avant la mise en route du traitement non seulement pour l'évaluation de la taille et du nombre des lésions mais surtout comme imagerie de référence en fin de traitement ce qui améliore sa performance diagnostique.

#### *Détermination du caractère uni ou multifocale de la lésion index.*

La méta-analyse effectuée en 2008 [8] permettait de retrouver 16 % des lésions complémentaires homolatérales occultes engendrant 8 % de conversion vers une mastectomie totale et 11 % de chirurgie élargie, mais également de 1 à 3 % de mastectomie par excès (en l'absence de preuve histologique préchirurgicale). En effet, la spécificité de cette technique est moyenne avec une VPP de 66 % ce qui veut dire que pour 3 rehaussements suspects découverts, 1 sera bénin. Toute modification d'une décision thérapeutique devra donc être prise en possession d'une preuve histologique (d'où la nécessité d'un accès aisé à la biopsie sous IRM).

#### *Étude du sein controlatéral*

L'IRM permettant une étude bilatérale découvre 4 % de cancers supplémentaires, occultes en imagerie conventionnelle, selon une méta-analyse publiée en 2009 [9]. Cependant, avec une VPP de cancers de 48 % (donc pour 2 rehaussements suspects 1 seul sera cancéreux dont 35 % de CCIS), il faut insister sur l'absolue nécessité d'obtenir une preuve histologique préchirurgicale (échographie de seconde intention ou interventionnelle sous IRM).

#### *Taille tumorale*

L'IRM présente des performances supérieures au triplet classique dans la mensuration des lésions tumorales, notamment dans sa capacité à détecter le contingent *in situ* associé à la part invasive [1].

#### *Bilan d'extension à distance*

Un bilan d'extension est préconisé en cas de tumeurs T3-T4 et en cas de CNA selon les dernières recommandations de l'INCa [3]. Les

modalités de ce bilan sont libres mais dans la pratique la réalisation d'une exploration par TEP-TDM se généralise, au vu des dernières publications et de la méta-analyse de Houssami *et al.* [9]. La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une scintigraphie osseuse est une autre option.

## Imagerie dans le monitoring de la réponse

L'évaluation de la réponse a deux objectifs :

- à la phase précoce (une à trois cures) : dépister les patientes présentant des critères de réponse pour éventuellement modifier la thérapeutique chez les non-répondeuses mais aussi de rechercher des critères pronostiques ;
- à la fin du traitement : évaluer le résidu tumoral pour décider du type de chirurgie (partielle ou totale).

### *Évaluation de la réponse*

#### *Quelle imagerie ?*

Pour évaluer la progression tumorale ou l'absence de réponse, l'IRM semble la plus fiable, mais n'apparaît que rarement nécessaire puisque l'examen clinique et les autres examens d'imagerie sont aussi performants (ils peuvent néanmoins être pris en défaut dans le cas des patientes présentant une dystrophie fibro-kystique ou une densité mammaire importante).

La mammographie a une sensibilité supérieure à l'examen clinique mais avec un taux de faux positifs souvent plus important. Cette évaluation est fiable si, sur le bilan initial, il existe une masse (avec des contours clairement définis sur au minimum 50 % de la surface) et/ou des microcalcifications associées. Cependant, l'apparition en cours de traitement ou la persistance de microcalcifications sur l'examen final ne signe pas une mauvaise réponse ou la persistance de lésions résiduelles. L'évaluation n'est pas fiable en cas de distorsion architecturale ou de masse à contours masqués sur plus de 50 % de la circonférence.

L'échographie mammaire présente également des résultats controversés. Ainsi, dans le travail de Balu-maestro *et al.* [10], la fiabilité de cet examen était seulement de 43 % et encore plus faible dans le travail prospectif de Yeh *et al.* [11] puisqu'estimée à 26 %. La meilleure corrélation est obtenue lorsque la lésion est hypoéchogène par rapport aux tissus adjacents (aspect fréquent dans les seins denses en mammographie), ce qui rend les deux examens très complémentaires. L'apport

de l'échographie est limitée pour estimer les réponses fragmentées notamment si les lésions mesurent moins de 7 mm [10].

Concernant l'IRM, les études colligées dans le travail de l'EUSOMA [1] confirment toutes la supériorité de cette technique pour évaluer la réponse thérapeutique comparativement à l'examen clinique ou au bilan conventionnel mammo-échographique [10-11]. Dans l'étude prospective de Yeh *et al.* [10] sur 41 patientes, la corrélation entre l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et l'IRM comparativement à l'histologie finale était de 19, 26, 35 et 71 % respectivement.

#### *Critères IRM prédictifs de réponse à la CNA en pré-thérapeutique*

L'aspect morphologique de la lésion initiale peut apporter des éléments prédictifs de réponse : une masse de grande taille présentant un hypersignal central en pondération T2 (évoquant de nécrose), la présence d'un rehaussement multinodulaire ou une prise de contraste non masse auront statistiquement une probabilité moindre de réponse complète ou concentrique qu'un rehaussement en masse homogène [12].

Plusieurs travaux ont montré que la technique de diffusion et le calcul de l'ADC permettraient de différencier les patientes répondeuses des autres [13, 14] mais cela n'a pas été retrouvé dans la méta-analyse de Wu *et al.* Park *et al.* [14] ont même défini un seuil discriminant évalué à  $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ .

#### *Évaluation précoce de la réponse*

L'imagerie a un rôle majeur avec un indice de performance supérieur à l'examen clinique. L'intérêt théorique de pouvoir prédire la qualité de la réponse finale serait de modifier la stratégie thérapeutique dès la fin de la première cure (modification du type de chimiothérapie ou intervention chirurgicale immédiate). Cependant, il faut pondérer l'intérêt de cette évaluation car la plupart des schémas thérapeutiques sont de type séquentiel, la réponse n'étant évaluée qu'en fin des deux phases. L'évaluation peut être faite sur des critères morphologiques ou sur des critères fonctionnels, notamment dans l'évaluation de la néoangiogénèse (perfusion tumorale en échographie, tomographie par émission de positons ou IRM) ou sur des développements récents en IRM (diffusion et spectroscopie). Bien évidemment, la place du TEP devra être prise en compte.

#### *Dimensions tumorales et volume*

Pour Cheung *et al.* [15], la diminution de plus de 30 % de la taille tumorale (selon les critères RECIST) après la première cure était un

argument en faveur d'une réponse complète, toutes les patientes de cette étude pCR en fin de traitement ayant vu leurs dimensions tumorales réduites de plus de 45 % lors de l'évaluation à 1 cure. Pour Partridge *et al.* [16], le volume tumoral (calculé en délimitant le rehaussement sur chaque coupe et en sommant le nombre de pixels obtenu par coupe) était un élément plus prédictif que l'estimation sur deux dimensions de la taille tumorale (critères WHO). La méta-analyse publiée en 2012 sur les facteurs prédictifs précoces de réponse en IRM [17] montrait que la diminution du volume tumoral après 1 ou 2 cures était le meilleur facteur, suivi par la mesure unidimensionnelle avec des seuils de 85 % et 60 % respectivement. La revue systématique réalisée par Prevos *et al.* [18] sur 15 études (avec de petits échantillons et sans puissance statistique suffisante) retrouve les mêmes résultats en insistant sur l'évaluation des mesures après une cure mais montre également que le volume en préthérapeutique n'est pas un argument prédictif fiable. Toutes ces données ont été confirmées dans un travail récent issu de l'étude ACRIN [19] qui montre que les meilleurs éléments prédictifs de réponse sont la diminution du volume tumorale (plus fiable que la mesure du diamètre), l'estimation précoce après une cure et, dans une analyse multivariée, l'association de la modification des mesures en IRM et de l'examen clinique. La limite de ces études tient à la difficulté de mesurer le volume de façon reproductible, 16 % des IRM de l'étude citée précédemment étant ininterprétables. À l'inverse, l'absence de réponse après une ou deux cures est un élément fiable pour définir les patientes mauvaises répondeuses (mais l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle le font aussi très bien) comme l'a montré l'équipe de Loo *et al.* [20] sur 54 patientes où une diminution de moins de 25 % après deux cures prédisait l'absence de réponse complète dans 95 % des cas.

#### *Critères cinétiques*

En IRM avec injection de gadolinium, des données dynamiques sont facilement obtenues. L'aplatissement de la courbe après une cure était prédictif de réponse et, à l'inverse, l'absence de diminution du phénomène de lavage était en faveur d'une mauvaise réponse [21].

### ***Imagerie de diffusion***

#### *Principe et technique*

Cette technique repose sur la mesure des mouvements microscopiques des molécules d'eau au sein d'un environnement plus ou moins cellulaire. La diffusion de l'eau est fortement influencée par la

viscosité du milieu et la perméabilité membranaire entre les compartiments intra- et extracellulaire. Le degré de mobilité des molécules d'eau est caractérisé par un facteur appelé coefficient apparent de diffusion (ou ADC en anglais) exprimé en  $10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seconde.

Dans les milieux purement liquidiens, les mouvements des molécules d'eau sont très importants : les anomalies se traduisent donc par un hypersignal en pondération T2, un hyposignal en diffusion b1000 et une élévation de l'ADC. Par contre, dans les lésions tumorales, les mouvements de l'eau sont plus ou moins contraints par l'environnement cellulaire et la part du secteur interstitiel extracellulaire : on constate donc un hypersignal relativement faible en T2, un hyposignal en b1000 et une élévation de l'ADC. La diffusion apporte donc des informations sur les modifications précoces du contenu en eau engendrées par exemple par les changements au niveau de la perméabilité membranaire ou par l'intensité de la lyse cellulaire.

Cependant, *in vivo*, les mouvements microscopiques incluent non seulement ceux des molécules d'eau mais aussi ceux des vaisseaux environnants. La diffusion et la perfusion affectent donc l'ADC. En pathologie mammaire le nombre de microvaisseaux des lésions malignes étant supérieur à celui des anomalies bénignes et sachant que pour des valeurs basses du b ( $< 750$  s/mm<sup>2</sup>) la perfusion tumorale affecte fortement l'ADC, ce dernier devrait donc être plus élevé pour les lésions malignes que bénignes.

Pour éviter cet écueil et bénéficier uniquement de l'effet de diffusion, on choisira donc des valeurs élevées du b ( $> 750$  s/mm<sup>2</sup>). Dans ce cas, les valeurs d'ADC des lésions néoplasiques sont plus faibles que pour les lésions bénignes ce qui est concordant avec la plus forte densité cellulaire et la moindre part du secteur interstitiel retrouvé habituellement dans ces anomalies.

La méta-analyse de WU *et al.* [22] reprenant 34 publications montre l'excellente sensibilité de l'imagerie de diffusion pour prédire la pCr estimée à 0,93 (0,82-0,97) mais avec une spécificité inférieure aux séquences injectées (0,82 *versus* 0,91 %). L'ajout d'une séquence de diffusion au protocole classique améliorerait donc la capacité de prédiction de pCr. L'imagerie de diffusion permet par ailleurs l'obtention d'une donnée chiffrée par le calcul de l'ADC au même titre que la SUV de la TEP. En outre, certains travaux [13, 14] ont montré que les valeurs initiales de l'ADC des patientes répondeuses étaient inférieures à celles des non-répondeuses, mais aussi que plus l'ADC augmentait au cours du traitement, meilleures étaient les chances de réponse complète. Il existait dans ce travail une corrélation statistiquement significative entre l'élévation de l'ADC et la réduction du volume tumoral [22].

*Nouvelles techniques : perfusion et spectroscopie*

Des études utilisant des données analysant de façon plus fine la perfusion tumorale et la néoangiogénèse (Krans, Kep, Ve) ont montré une corrélation intéressante en termes de prédiction de réponse.

Pour Pickles *et al.* en 2005 [23], la diminution des valeurs de Ktrans et Kep après une cure permet de différencier de façon statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) les patientes répondeuses (avec dans le même temps une élévation du paramètre Ve). Pour Ah See *et al.* [24], la corrélation n'était retrouvée qu'entre la diminution du facteur Ktrans et les non-répondeuses (95 % des non-répondeuses identifiées et 73 % des répondeuses), la variation de taille n'étant en revanche pas corrélée à la réponse histologique. L'absence de corrélation des paramètres de la perfusion à la réponse définitive a été finalement reportée dans la revue exhaustive de Prevo *et al.* [18]. Dans l'état actuel de l'évaluation de ces techniques d'analyse de la néoangiogénèse, notamment de l'absence de standardisation du modèle d'étude et de la détermination de valeurs seuil, ces éléments restent du domaine de la recherche.

*Spectroscopie H1*

Grâce à la capacité des appareils actuels à mesurer les infimes différences de résonance entre les noyaux d'hydrogène des différents métabolites d'un organe ou d'une lésion, on obtient différents pics représentant l'ensemble des composantes chimiques contenues dans le volume d'analyse. Ceux-ci sont représentés sur l'axe des abscisses en fonction de leurs fréquences de résonance exprimées en valeur absolue en Hz ou, plus souvent, relative en ppm (parties par million), l'intensité du signal est donnée sur l'axe des ordonnées. L'aire sous la courbe d'un pic représente la concentration en valeur relative de chaque métabolite.

Le couplage de spin représente l'interaction des différents groupements d'atomes au sein d'un métabolite et détermine donc la forme du pic (doublet pour les lactates et multiplet pour les acides aminés).

En fonction du temps d'écho qui est choisi, on délimitera plus ou moins de métabolites ; ainsi avec un temps d'écho court on obtient un spectre très fourni en métabolites mais au sein duquel il est plus difficile d'individualiser le pic.

En IRM, le signal maximum en termes d'intensité provient des protons H, donc de l'eau (4,7 ppm) et des lipides (0,9 ppm). Cependant d'autres signaux sont obtenus à partir des atomes d'hydrogène attachés à des molécules, certaines spécifiques d'organes comme le N acetyl aspartate (NAA ; 2,02 ppm) retrouvé exclusivement au niveau cérébral. De nombreux autres métabolites comme la choline (Cho : 3,2 ppm), la

créatine (Cr : 3,02ppm) ou les lactates (La : 1,32 ppm) sont détectables en spectro-IRM.

La choline retrouvée dans de nombreux aliments est indispensable à l'être humain. Elle est métabolisée principalement sous forme de phosphocholine par l'intermédiaire de la choline kinase, enzyme très présente dans les cellules mammaires. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré une élévation de la choline dans les lésions néoplasiques qui semble être le témoin de l'altération des membranes phospholipidiques, et donc en relation avec les processus de dégradation et de prolifération cellulaires. En pratique clinique, en spectroscopie au photon (H1 spectroscopie), la présence d'une élévation du taux de choline et de ses dérivés (choline, phosphocholine et glycérophosphocholine) est donc considérée comme un marqueur de cancer.

Les techniques de spectroscopie par IRM semblent avoir le potentiel de prédire la réponse de façon précoce. Sur un travail déjà ancien évaluant 35 patientes incluses de façon prospective et traitées selon un schéma mixte, la diminution du pic de choline, notamment après la deuxième cure, était plus fiable que la réduction des dimensions de la lésion pour différencier les patientes en pCR ou non (mais sans atteindre la significativité) [25]. Sur 16 patientes, Tozaki *et al.* [26] montrent qu'une réduction de 50 % du taux de choline entre l'examen de référence et celui effectué après la deuxième cure permet de faire un tri entre les groupes répondeurs et non répondeurs avec une VPP de 89 % et une VPN de 100 %. Dans cet article, ils montrent aussi que le taux de choline initial n'était pas différent entre les deux groupes.

En synthèse, il apparaît qu'il n'y a pas de « graal » pour prédire de façon fiable la pCr mais qu'à l'inverse une absence de modification des critères morphologiques (volume tumoral notamment), cinétiques ou fonctionnels (ADC, K trans) étaient des arguments pour une absence de réponse. Cependant, comme le rapportent Prevo *et al.*, la majorité des études colligées dans sa méta-analyse manquent de la puissance statistique nécessaire et présentent des méthodologies discutables. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres travaux.

#### *Fiabilité dans l'évaluation du résidu tumoral*

Le taux de pCr est variable entre les études, estimé entre 4 à 30 % en fonction du type histologique, des drogues utilisées, de la finesse de l'analyse histologique (nombre et épaisseur de coupe) et de la prise en compte ou non de réponse axillaire. De plus, dans les différents travaux publiés, les résultats dépendent des critères histologiques retenus pour définir la pCr. La méta-analyse effectuée par Yuan *et al.* sur 25 études et plus de 1 200 patientes [27] montre que l'IRM a une

sensibilité de 0,63 (0,56-0,7) et une très bonne spécificité de 0,91 (90-92) pour prédire la pCr. Ces paramètres étaient influencés par le taux de réponse complète avec une diminution de la spécificité (0,81 *versus* 0,9) et une augmentation de la sensibilité (0,79 *versus* 0,62) lorsque le taux de pCr des études prises en compte était supérieur ou inférieur à 20 %.

Au vu de la minorité de patientes présentant une pCr, il semble plus intéressant d'analyser les performances de l'imagerie sur l'estimation du résidu tumoral, puisque ce paramètre influe fortement sur la qualité du geste chirurgical. En effet, une surestimation de la taille résiduelle engendre la réalisation d'un acte chirurgical radical ou plus large que nécessaire. Dans le cas inverse, l'exérèse ne sera pas en berges saines et nécessitera une seconde chirurgie.

Pour l'évaluation du résidu tumoral après CNA, si la sensibilité de l'IRM est meilleure que pour les autres techniques (entre 90 et 100 %), la spécificité est en contrepartie relativement faible (entre 37 et 100 %). Les modes de réponse après CNA en IRM sont de trois types : absence de rehaussement, diminution concentrique de taille du rehaussement initial ou aspect fragmenté de la réponse avec présence en lieu et place de la lésion primaire des rehaussements multiples, souvent de petite taille. Dans ce dernier cas, l'évaluation de la taille n'est pas fiable et ce type de réponse doit inciter fortement à la réalisation d'un geste radical ou oncoplastique.

La corrélation entre la taille tumorale résiduelle mesurée en IRM et l'histologie définitive est très variable. Dans une étude prospective récente sur 48 patientes présentant un cancer localement avancé comparant examen clinique, mammographie et IRM, Wright *et al.* [28] retrouvent une corrélation faible entre taille tumorale estimée et histologique réelle respectivement de 0,63, 0,15 et 0,49. Cependant, si l'examen clinique présentait la meilleure corrélation en termes d'évaluation de la réponse complète (5/6 patientes), il classait à tort 13 autres patientes en RC. Ces résultats médiocres sont comparables à ceux de Morvan *et al.* avec un coefficient de corrélation de 0,34 [29] voire même de 0,21 dans un travail récent de Nakahara *et al.* [30] mais sont nettement meilleurs pour d'autres travaux, pouvant s'élever entre 0,65 et 0,98 [31, 32]. La surestimation et la sous-estimation existent même dans les études montrant une bonne corrélation. Le taux de corrélation exacte de sous-estimation et surestimation varie entre 27 et 71 %, 2 et 23 % et 6 à 26 % [1]. Les discordances de taille les plus importantes étaient retrouvées pour les lésions ayant régressé de façon fragmentée, les carcinomes lobulaires invasifs et l'association de lésions *in situ* à une composante invasive.

*Causes de sous-estimations du résidu tumoral (faux négatifs de l'IRM)*

L'absence de rehaussement sur l'IRM post-thérapeutique est en faveur d'une réponse complète à la condition d'avoir un examen de référence avant traitement et d'avoir respecté un protocole adéquat (avec notamment des acquisitions injectées tardives). Toute prise de contraste même minime et retardée doit être considérée comme de la tumeur résiduelle.

Les cas de sous-estimation décrits dans les travaux sont de causes variées notamment les lésions invasives de petite taille (foci de moins de 1 mm), de carcinome canalaire *in situ* ou de carcinome lobulaire invasif : ces faux négatifs sont engendrés soit par une absence totale de prise de contraste, soit par un rehaussement faible et retardé (lié à la dévascularisation induite par les traitements). Ce phénomène est encore plus important avec les protocoles utilisant les molécules anti-angiogéniques type AVASTIN qui majorent le risque de sous-estimations comme l'ont montré Chen *et al.* [33].

L'IRM ne permet donc pas d'éviter le recours à une chirurgie systématique même en l'absence de tout rehaussement pathologique (tumorectomie au minimum) d'où l'importance de la mise en place pré-thérapeutique d'un clip intra-tumoral.

*Surestimations du résidu tumoral : faux positifs de l'IRM*

À l'inverse, la présence d'un rehaussement ne signifie pas systématiquement l'existence d'un reliquat tumoral mais peut correspondre à des lésions de fibrose ou à des phénomènes inflammatoires de résorption. Ainsi, dans l'étude Kwong *et al.* [34], sur six patientes pour lesquelles une réponse histologique complète était retrouvée, quatre présentaient un rehaussement suspect en IRM.

Le choix définitif du type de chirurgie devra prendre en compte l'ensemble des données cliniques et d'imagerie en tenant compte des limites de ces dernières.

*Fiabilité de l'IRM en fonction du type histologique et des traitements utilisés*

Si la fiabilité de l'IRM a été validée pour des traitements utilisant des thérapeutiques anti-angiogéniques type bevacizumab (Avastin®), malgré un taux de faux négatifs supérieur [35], plusieurs travaux récents ont montré l'importance d'une interprétation tenant compte du type histologique et des thérapeutiques utilisées.

Ainsi, l'IRM semble plus fiable dans les tumeurs les plus agressives (tumeurs triple négatives, tumeurs surexprimant Her2) que dans les tumeurs luminal A et les lésions Her2 négatives [33-39].

De même, le choix de la molécule influence le résultat de l'IRM. Ainsi Chen *et al.* [33] montraient que l'utilisation du trastuzumab (Herceptine®) améliorait la prédiction de pCr, probablement en raison de l'efficacité globale de ce traitement en termes de pCR (76 % des cas en pCR si Her2+ et thérapeutique ciblée *versus* 35 % si Her2-). Cependant, dans cette publication la sensibilité de l'IRM était diminuée en cas d'utilisation d'Avastin®.

Plus étonnant, Moon *et al.* [39] apportent des données totalement opposées puisque dans leur série de 436 patientes dont 56 Her2+ (12 % de la cohorte) ayant reçu une molécule anti-Her2 en association avec de la chimiothérapie, la corrélation entre la taille IRM et histologique était moins bonne que pour les 44 patientes n'ayant pas bénéficié de cette thérapeutique ciblée. Ceci serait expliqué par la dévascularisation engendrée par le trastuzumab. Dans ce cas, l'échographie avait des performances supérieures à l'IRM pour estimer la taille du résidu tumoral.

### **L'imagerie peut-elle apporter des éléments pronostiques en termes de récurrence et de survie globale ?**

Des données récentes de la littérature semblent montrer que l'imagerie pourrait apporter des éléments pronostiques. Ainsi, l'équipe de Pickels *et al.* [40] vient de montrer que les critères reflétant la perfusion tumorale et la néoangiogénèse accessibles en IRM dynamique classique pouvaient avoir une valeur pronostique sur la survie sans récurrence et la survie globale. Ainsi, le rehaussement à 30 secondes et l'aire sous la courbe étaient discriminants en analyse uni- et multi-variée, au même titre que le grade ou d'autres paramètres plus classiques.

Un travail de l'équipe de Padhani [41] a montré que, sur 60 patientes enrôlées consécutivement, l'analyse des variations du facteur Ktrans (IRM nécessitant un protocole spécifique et ne permettant l'analyse que de la lésion tumorale) avant et après 2 cures de CNA était un indicateur prédictif indépendant de survie globale. Ainsi, une valeur persistante élevée de ce paramètre était un facteur de risque de récurrence et de mortalité. Cela peut sans doute s'expliquer par le fait qu'une tumeur présentant toujours un degré élevé de vascularisation et n'ayant pas « répondu » à la CNA à un potentiel supérieur à métastaser.

## Conclusion

L'imagerie tient une place importante dans la prise en charge des cancers du sein localement évolués devant bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante.

L'IRM qui fait partie d'un grand nombre de protocoles de prise en charge et de suivi en association avec le bilan d'imagerie conventionnelle (mammographie et échographie mammaire et axillaire) semble la technique la plus appropriée à tous les stades de la prise en charge, notamment pour l'évaluation de la réponse précoce et en préopératoire. Cependant, cette technique présente des limites notamment dans l'évaluation de la réponse finale qui n'est pas assez fiable pour éviter le recours à une chirurgie localisée du lit tumoral lorsque la réponse clinique et en imagerie paraît adéquate.

Les recommandations de l'EUSOMA [1] publiées en mai 2010 sont les suivantes :

L'IRM peut être indiquée pour les patientes présentant un cancer potentiellement opérable à la condition que l'évaluation par IRM préthérapeutique ne retarde pas la mise en route du traitement. De même, l'IRM préchirurgicale doit être effectuée dans les 2 semaines avant la chirurgie et la réalisation de cet examen ne doit pas augmenter le délai de prise en charge de plus d'un mois.

- L'évaluation finale doit être faite en possession de l'IRM préthérapeutique et tout rehaussement même faible et tardif dans la région tumorale initiale doit être considéré comme une lésion résiduelle.
- Les mensurations doivent être effectuées selon les critères WHO ou RECIST (alors que les travaux récents semblent montrer une meilleure estimation de la réponse si on utilise le volume tumoral).
- L'interprétation doit être faite avec précaution en cas d'utilisation de taxanes ou de bevacizumab.
- Pour toute prise de contraste préopératoire pouvant modifier le *staging*, une preuve histologique doit être apportée (accès aisé à la biopsie sous IRM).
- Chez les patientes non répondeuses, l'IRM n'apporte pas d'éléments supplémentaires à ceux de l'imagerie conventionnelle et de l'examen clinique et n'est donc pas recommandé.

Les recommandations plus récentes d'un groupe de travail international oncologique sont cependant beaucoup plus circonspectes sur la place de l'IRM et signale son utilité potentielle dans le *staging* initial mais note « qu'il n'y a actuellement aucune donnée clinique permettant d'inciter ou de refuser la réalisation d'IRM systématique » et notamment dans l'évaluation au cours du traitement [42].

## Bibliographie

- [1] Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010 May;46(8):1296-316.
- [2] Lacambra M, Lam C, Mendoza P *et al.* Biopsy sampling of breast lesions : comparison of core needle and vacuum assisted breast biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:917-23.
- [3] INCa<sup>®</sup>. Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Rapport intégral. Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.
- [4] Houssami N, Ciatto S, Tyrner R *et al.* Preoperative ultrasound guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer. Meta-analysis of its accuracy and utility in *staging* the axilla. *Annals of surgery* 2001;254(2):243-51.
- [5] Thomassin-Naggara I, Lalonde L *et al.* A plea for the biopsy marker: how, why and why not clipping after breast biopsy? *Breast Cancer Res Treat* 2012 Apr;132(3):881-93.
- [6] Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging *Eur Radiol* 2008;18(7):1317-18.
- [7] Houssami N, Ciatto S, Mascaskill P *et al.* Accuracy and surgical Impact of MRI in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *JCO* 2008;19:3248-58.
- [8] Brennan M, Houssami N, Lord S *et al.* MRI screening of contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact of surgical management. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5640-9.
- [9] 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.
- [10] Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A *et al.* Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72(2):145-52.
- [11] Yeh E, Slanetz P, Kopans DB *et al.* Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(3):868-77.
- [12] Uematsu T, Kasami M et Yuen S. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* 2010;20(10):2315-22.
- [13] Li XR, Cheng LQ, Liu M *et al.* DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 2012;29(2):425-31.
- [14] Park SH, Moon WK, Cho N *et al.* Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* 2010;257(1):56-63.
- [15] Cheung YC, Chen SC, Su MY *et al.* Monitoring the size and response for locally advanced breast cancers with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:51-8.
- [16] Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y *et al.* MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(6):1774-81.
- [17] Marinovitch *et al.* Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast* 2012;21:669-677.
- [18] Prevost R, Smidt L, Tjan VC. Pretreatment differences and early response monitoring of NAC in breast cancer patients using RI: a systematic review. *Eur Radiol* 2012.
- [19] Hylton N, Blume J, Bernreuter W *et al.* Locally advanced Breast cancer: MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy- results from ACRIN 6657/I-spy trial. *Radiology* 2012;263:663-672.
- [20] Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis Set *al.* Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. *AJR* 2008 191(5):1331-8.
- [21] El Khoury C, Servois V, Thibault F *et al.* MR quantification of washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy:

feasibility and preliminary results. *AJR* 2005; 184:1499-04.

[22] Wu LM, Hu JN, Gu HY *et al.* Can diffusion weighted MRI and contrast enhanced MRI precisely evaluate and predict pathological response to NAC in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:17-28.

[23] Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(1):1-10.

[24] Ah See ML, Makris A, Taylor NJ *et al.* early changes in functional dynamic MRI predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6580-89.

[25] Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH *et al.* Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer predicting response with *in vivo* (1)H MR spectroscopy a pilot study at 4T. *Radiology* 2004;233:424-31.

[26] Tozaki M, Oyama Y, Fukuma E. Preliminary study of early response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle in breast cancer: comparison of 1H magnetic resonance spectroscopy with diffusion magnetic resonance imaging. *Jpn J Radiol* 2010;28(2):101-9.

[27] Yuan Y, Chen X, Liu S *et al.* Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative cancer therapy: a meta-analysis. *AJR* 2010; 195:260-268.

[28] Wright FC, Zubovits J, Gardner S *et al.* Optimal assessment of residual disease after neoadjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer- clinical examination; mammography or MRI? *Jour of Surg Oncol* 2010;101:604-10.

[29] Morvan A, De Korvin B, Bouriel C *et al.* MRI evaluation of residual breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. *J Radiol* 2010;91:693-9.

[30] Nakahara H, Yasuda Y, Machida E *et al.* MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after NAC: comparison of triple negative cancer and other subtypes. *Breast Cancer* 2011;18:152-160.

[31] Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y *et al.* MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and

recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(6):1774-81.

[32] Belli P, Costantini M, Malaspina C *et al.* Accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 2006;61(11):946-53.

[33] Chen Jh, Feig B, Agrawal G *et al.* MRI evaluation of pathology complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2008;112:18-26.

[34] Kwong MS, Chung GG, Horvath LJ *et al.* Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer J* 2006;12(3):212-21.

[35] Babri MD, Chen JH, Mehta RS *et al.* Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving adjuvant chemotherapy with and without Bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1619-28.

[36] Chen JH, Feig BA, Hsiang DJ *et al.* Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249(3):448-54.

[37] Chen JH, Bahri S, Mehta R *et al.* Breast cancer; evaluation of response to NAC at 3T. *Radiology* 2011;261:735-742.

[38] Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S *et al.* Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *JCO* 2011;29(6):660-6.

[39] Moon HG, Han W, Ahn SK *et al.* Breast cancer molecular phenotype and the use of HER2-targeted agents influence the accuracy of breast MRI after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2013;257(1):133-7.

[40] Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2009;71(3):498-505.

[41] Li S, Makris A, Beresford M *et al.* Use of DCE-MRI to predict survival in patients with primary breast cancer undergoing CAN. *Radiology* 2011;260:68-77.

[42] Kaufmann M, VonMinckwitz, Mamounas E *et al.* Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.

## INDICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

J. SELZ, C. HENNEQUIN

Service de cancérologie-radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, Paris

La radiothérapie adjuvante améliore non seulement le contrôle local mais aussi la survie. La détermination de ses indications doit peser à la fois les effets secondaires potentiels (complications cardiaques, seconds cancers) et la perte de chance potentielle en survie. Habituellement, les indications de la radiothérapie sont posées sur des données cliniques mais aussi histologiques. Or, ces dernières peuvent être modifiées par la chimiothérapie néoadjuvante. Il y a alors deux manières de raisonner :

- essayer de reconstruire les facteurs pronostiques initiaux avant toute chimiothérapie et en déduire l'indication de la radiothérapie. En effet, l'impact de la chimiothérapie sur le contrôle local est très hypothétique ; rien ne permet de dire que les facteurs pronostiques de contrôle local aient été modifiés par la chimiothérapie première ;
- évaluer le risque de récurrence locorégionale avec les données existantes et ne proposer une irradiation postopératoire que si ce risque est suffisant ( $> 10$  ou  $20$  %, selon les auteurs [1]). Mais les données scientifiques pour évaluer ce risque sont encore peu nombreuses et de faible qualité après chimiothérapie première.

### **1/ Radiothérapie de la glande mammaire ou de la paroi thoracique**

*Après tumorectomie*, l'irradiation de la glande mammaire est systématique. Son bénéfice a été retrouvé même pour des tumeurs de petite taille et biologiquement peu agressives. La question se pose en cas de réponse complète histologique tumorale (pCR). En l'absence de données, et au vu de la faible toxicité de l'irradiation mammaire, il semble logique de la réaliser de manière systématique. Dans les séries du NSABP, toutes les patientes recevaient une irradiation mammaire après tumorectomie : le taux de récurrence locorégionale à 10 ans est de 10,3 % sur 1 100 patientes, 8,1 % dans le sein et 2,2 % dans les aires ganglionnaires [2].

**Après mastectomie**, en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, les indications habituelles de la radiothérapie pariétale sont l'atteinte ganglionnaire ou une lésion classée T3/T4. Elle se discute en cas de patiente pN0, mais jeune (< 40 ans) et avec des embolies vasculaires sur la pièce opératoire.

Ces indications doivent être a priori conservées après chimiothérapie première. Après chimiothérapie adjuvante, le principal site de récurrence locale est la paroi thoracique, plus rarement les aires ganglionnaires axillaires ou sus-claviculaires [3, 4]. Dans la série du NSABP, où il n'y a pas eu de radiothérapie postopératoire, le taux de récurrences locorégionales est de 12,6 %, 9 % sur la paroi et 3,6 % dans les aires ganglionnaires [2]. Les facteurs pronostiques de récurrences locales sont la taille clinique et le statut ganglionnaire avant chimiothérapie ainsi que le statut histologique sur la pièce opératoire (ypN ; ypT).

Dans le cas où il existe une atteinte ganglionnaire histologique au moment de la mastectomie, soit cliniquement, soit radiologiquement, le taux de récurrence locorégionale dans l'étude du NSABP varie de 11,2 % à 22,4 % selon les caractéristiques cliniques initiales [2]. Une irradiation pariétale doit être logiquement proposée.

Reste le cas des patientes pN0 qui pouvaient en réalité avoir une atteinte ganglionnaire initiale stérilisée par la chimiothérapie. En cas de réponse histologique complète (pCR), si le stade initial était I ou II, le taux de récurrence locorégionale est de 0 % que la patiente soit irradiée ou non. Par contre, en cas de stade III, le taux de récurrence locorégionale est de 33,3 % en l'absence d'irradiation contre 7,3 % après radiothérapie ( $p = 0,04$ ). Ceci se traduit par un bénéfice en survie globale (à 10 ans, 77,3 % *versus* 33,3 % ;  $p = 0,0016$ ) [5]. Dans la série combinée du NSABP [2], le taux de récurrence locorégionale en cas de tumeur initiale cT1-T2N0 et pN0 est de 6,2 % et 6,3 %, selon que la tumeur du sein soit pCR ou non, donc un taux relativement faible. Mais quand il existait initialement une atteinte ganglionnaire clinique, le taux de récurrence dépasse 10 %.

Dans une étude rétrospective du centre René Huguenin, aucun bénéfice à la radiothérapie adjuvante n'a été mis en évidence pour les patientes pN0 [6].

Les données existantes ne prennent pas non plus en compte les caractéristiques biologiques de la tumeur. En particulier, les tumeurs triple négatives non mises en rémission complète ont un pronostic sombre.

**En conclusion**, pour les patientes qui étaient classées T1 ou T2 et cN0 avant chimiothérapie et pN0 après chimiothérapie, la radiothérapie pariétale n'est pas indiquée. Elle peut être discutée chez les

femmes jeunes avec un reliquat tumoral important dans le sein comportant des emboles tumoraux.

## 2/ Radiothérapie ganglionnaire

Dans l'étude du NSABP [2], le taux de récurrence ganglionnaire est faible si les ganglions n'étaient pas initialement atteints (de 2,3 à 6,2 % selon la taille tumorale initiale). Par contre, dans le cas contraire, ce taux varie de 4,8 à 8,1 %.

L'indication potentielle de l'irradiation ganglionnaire devra donc se baser à la fois sur le statut ganglionnaire initial et sur celui de la pièce opératoire. En cas de tumeur cN0 et pN0, l'irradiation ganglionnaire ne semble pas nécessaire.

En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique initiale, il est légitime d'envisager une irradiation ganglionnaire sus-claviculaire, et axillaire si le curage n'a pas été suffisant (moins de 8 ganglions prélevés). L'irradiation mammaire interne n'est justifiée qu'en cas d'atteinte radiologique, en particulier sur le TEP-Scan [7]. Cependant, chez les patientes pN0 l'irradiation ganglionnaire ne modifie ni le contrôle locorégional ni la survie [8], y compris chez les patientes N1 ou N2.

## Conclusion

LINCa a réuni un groupe de travail sur plusieurs questions non résolues dans le cancer du sein (<http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/360-les-soins/7083-recommandations-sur-la-prise-en-charge-du-cancer-du-sein-infiltrant-non-metastatique>) : l'indication de la radiothérapie après chimiothérapie néoadjuvante faisait partie de ces questions.

Voici les conclusions du groupe :

### 1/ *Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur :*

Irradiation de la glande mammaire :

- irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral recommandée ;
- Irradiation ganglionnaire :
  - en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
  - en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

2/ Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie totale :

Irradiation pariétale :

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0 : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3-T4 ou N+) avant la chimiothérapie néoadjuvante ;

Irradiation ganglionnaire :

- en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;
- en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

## Bibliographie

[1] Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R *et al.* ACR appropriateness criteria on post-mastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:997-1002.

[2] Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ *et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960-6.

[3] Garg AK, Strom EA, McNeese MD *et al.* T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:138-45.

[4] Huang EH, Tucker SL, Strom EA *et al.* Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:351-7.

[5] McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH *et al.* Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-9.

[6] Le Scodan R, Selz J, Stevens D *et al.* Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e1-7.

[7] Zhang YJ, Oh JL, Whitman GJ *et al.* Clinically apparent internal mammary nodal metastasis in patients with advanced breast cancer: incidence and local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1113-9.

[8] Daveau C, Stevens D, Brain E *et al.* Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:337-42.

## LES PARAMÈTRES PRÉDICTIFS ET PRONOSTIQUES DES CANCERS DU SEIN NÉCESSITANT UN TRAITEMENT NÉOADJUVANT

F. ETTORE

Centre Antoine Lacassagne - Nice

La stratégie thérapeutique néoadjuvante (TNA) du cancer du sein implique le radiosénologue, le pathologiste, le chirurgien et l'oncologue. Le pathologiste intervient en deux temps, sur un matériel différent, d'abord sur biopsies ou cytologies diagnostiques, ensuite sur pièce opératoire pour évaluer la réponse à la thérapeutique. Dans ces deux phases son rôle est déterminant et critique car sur lui repose toute la confiance des cliniciens.

Les informations qu'il donnera devront tenir compte des recommandations de bonne pratique nationales et internationales, tant pour les données techniques que pour les critères d'interprétation, confortées par un contrôle qualité interne et externe dans le laboratoire [1-4]. Ces informations devront exclure la taille tumorale initiale qui demeurera un facteur pronostique radio-clinique.

### Phase préthérapeutique

Les biopsies à l'aiguille lancent un défi au pathologiste en lui demandant de fournir le maximum d'informations avec un minimum de tissu. Pour être efficaces elles doivent être de taille et en nombre suffisants car en cas de réponse histologique complète (RHC) elles ne seront plus que l'unique témoin de la tumeur traitée. La prise en charge technique en est minutieuse et économe.

Quand les biopsies ne sont pas possibles, les ponctions cytologiques peuvent être réalisées. La réalisation de cyto blocs permet, sous réserve de fixation, d'obtenir les marqueurs pronostiques et prédictifs [5].

Pour approcher le statut ganglionnaire qui est un facteur pronostique majeur, un ganglion axillaire suspect cliniquement et accessible pourra bénéficier par le radiologue soit d'une microbiopsie soit d'une ponction cytologique [6].

Ce matériel préthérapeutique se doit d'établir le diagnostic, de donner les éléments permettant de choisir au mieux le traitement néoadjuvant approprié dans l'espoir d'une réponse la plus complète possible qui figureront dans le compte-rendu [7].

## 1. Les facteurs histopathologiques

**1.1. Le type tumoral :** 70 à 75 % de type canalaire, de 10 à 15 % de type lobulaire et de 10 à 15 % de types plus rares.

Il a été démontré que les types tubuleux, colloïde pur de bas grade, cribriforme invasif, le carcinome médullaire sont de bon pronostic alors que les micropapillaires invasifs, les métaplasiques sont de mauvais pronostic [8].

Le carcinome lobulaire classique est réputé hormonosensible et beaucoup moins chimiosensible mais, contrairement au type pléomorphe, il semble développer plus rapidement après le traitement une maladie métastatique [9-11].

Dans les microbiopsies, l'importance de la composante *in situ* est difficile à apprécier ainsi que la présence d'embolies intravasculaires péricarcinomaux dont le rôle pronostique est important.

**1.2. Le grade histopronostique selon Elston et Ellis** avec ses trois composantes (formations glandulaires, pléomorphisme nucléaire et mitoses) dont la combinaison donne trois niveaux. L'étude de Rakha *et al.*, 2 219 cas, confirme qu'il est facteur-indépendant de survie globale et de survie sans récurrence. Les tumeurs de grade 3 sont les plus chimiosensibles.

De nombreuses études ont montré que, dans ce grading, le score mitotique qui évalue la prolifération est l'élément le plus important. Pour être fiable et reproductible, ce compte doit s'effectuer selon les critères de Van Diest sur 10 champs au grossissement 400.

Si les grades 1 et 3 sont cliniquement et biologiquement bien définis, les grades 2 sont hétérogènes dans leur devenir et posent des problèmes de décisions thérapeutiques [12, 13].

## 2. Les facteurs phénotypiques de la tumeur

Dans notre ère génomique, ils sont encore évalués dans la pratique quotidienne par immunohistochimie (IHC). Des études ont démontré que la concordance des résultats obtenus sur biopsies à l'aiguille était très importante avec ceux obtenus sur les biopsies chirurgicales ou les pièces opératoires [14-17].

**2.1. Le statut des récepteurs hormonaux R0, RP :** les nombreuses études qui en réfèrent font état de seuils de positivité de 1 %, 5 % et 10 %. En France, le seuil utilisé est de 10 % de noyaux marqués mais en 2010 l'ASCO et le CAP dans leurs recommandations préconisent 1 % comme seuil de positivité. Iwamoto *et al.* [18] ont retrouvé, par IHC parmi 465 cancers du sein, 25 tumeurs dont les récepteurs d'œstrogènes

se situaient entre 1 et 9 % (cas dits « borderline »). Un quart d'entre eux a montré un profil moléculaire de cas positifs, les faisant supposer sensibles à une thérapie anti-hormonale. Compte tenu du trop faible nombre de cas étudiés, le GEFPICS en France a initié une étude devant rassembler un nombre de tumeurs beaucoup plus important.

Dans une analyse portant sur 1 982 tumeurs, le score d'Allred (0 à 8), qui prend en compte le pourcentage de noyaux marqués par IHC et l'intensité de marquage, montre qu'une tumeur doit être considérée comme n'exprimant pas les récepteurs hormonaux quand le score est compris entre 0 et 2 et récepteurs hormonaux-positifs quand le score est  $\geq 3$ , c'est-à-dire quand 1 à 10 % des cellules tumorales sont détectables avec une intensité de marquage faible [19]. Les taux de réponse à l'hormonothérapie sont évalués environ à 20 % pour le grade 3 (certains y incluent le grade 2), 50 % pour les grades 4 à 6 et de 75 % pour les grades 7 à 8. Ce score est utilisé par de nombreuses équipes bien qu'il soit fortement dépendant de la technique.

La valeur pronostique des RH est assez faible car limitée dans les temps mais leur valeur prédictive d'une réponse au traitement anti-hormonal est forte : les tumeurs RH+ répondent mieux à l'hormonothérapie et les tumeurs RH- répondent mieux à la chimiothérapie.

**2.2. Le statut de HER2 :** son évaluation est capitale dans le choix de la thérapie néoadjuvante car sa positivité permet l'adjonction d'une thérapie ciblée anti-HER2. À l'IHC, s'ajoutent les techniques d'hybridation *in situ* (HIS), par fluorescence (FISH), chromogénique (CISH) ou argentique (SISH ou DISH) pour évaluer le niveau d'amplification du gène HER2 des cas au marquage considéré comme modéré (score 2+).

Les valeurs prédictive et pronostique des récepteurs hormonaux et de HER2 pris respectivement est accrue en les combinant [20]. Ainsi, la classification moléculaire issue des travaux de Pérou et Sorlie a pu être approchée grâce au couplage immunohistochimique de 3 marqueurs, RO, RP, HER2 auxquels peut s'ajouter le Ki67 [21].

### **2.3. L'index de prolifération KI67/MIB1**

L'évaluation de la prolifération joue un rôle déterminant dans le pronostic des cancers du sein et dans la prédiction de réponse aux thérapies néoadjuvantes.

Ainsi, dans les microbiopsies, selon l'importance du matériel communiqué ou de la densité tumorale des zones biopsiées, il est parfois difficile d'atteindre les 10 champs. On peut faire alors appel à la mesure de la prolifération par le Ki67.

La protéine Ki67, nucléaire, est exprimée pendant toutes les phases du cycle cellulaire sauf G0. Bien que très étudiée, elle ne s'est pas encore imposée comme un standard car il n'existe aucune standardisation des techniques et aucun seuil validé. Les diverses études font apparaître que les seuils les plus utilisés se situent entre 10 et 20 %.

Toutefois, tout en soulignant la nécessité de recommandations internationales, les études [4, 22] montrent que Ki67 est une aide à la prise de décision thérapeutique et un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récurrence, particulièrement pour les tumeurs RH-positives. Il n'est pas prédictif pour la chimiothérapie, mais un Ki67 fort est associé à une réponse histologique complète immédiate après chimiothérapie néoadjuvante.

L'étude de Cheang *et al.* [23], avec un seuil à 14 %, permet de mieux classer la tumeur en fonction de son type moléculaire en différenciant les sous-types IHC-Luminal A et B.

L'étude de Aleskandarany *et al.* [24] montre, avec un seuil à 10 %, que Ki67 sépare en deux groupes de pronostics différents les tumeurs de grade II.

#### 2.4. L'association de ces facteurs

À partir de l'évaluation immunohistochimique de RO, RP, HER2 et Ki67, une approche plus précise des groupes moléculaires a pu être réalisée qui a été reconnue par le panel de St-Gallen en 2011, mais pas par le NCCN dans ses recommandations de 2012 où seuls sont pris en compte RO et HER2.

Par expression génique ont été définis les sous-types Luminal A (50 à 60 % des cancers), luminal B (10 à 20 %), HER2-positif (15 à 20 %), basal-like (10 à 20 %), normal-breast (5 à 10 %) qui apparaît être un artéfact par contamination avec du tissu normal et, plus récemment, Claudin-low qui appartient essentiellement au groupe des triple négatifs qui a un mauvais pronostic avec des caractères de cellules mésenchymateuses et de cellules souches.

Ainsi, ont été définis [25, 26] :

- Luminal A : RO et/ou RP +, HER2-, Ki67  $\leq 14$  (index mitotique faible), grade 1 ou 2 ;
- Luminal B : RO et/ou RP +, HER2-, Ki67  $> 14$  (index mitotique fort), grade 2 ou 3 ;
- Luminal-HER2 : RO et/ou RP +, HER2+, quelle que soit la prolifération ;
- HER2 enrichi : RO et RP-, HER+ ;
- triple négatifs : RO, RP et HER2-.

Et Cuzick *et al.* [27] ont même élaboré le score IHC4 (de calcul complexe) qu'ils ont comparé au « Recurrence Score » d'Oncotype DX et lui ont trouvé la même force pronostique.

À ce jour, les considérables avancées moléculaires qui ont stratifié les cancers du sein, leur devenir et leur prise en charge, sont encore loin de la pratique clinique quotidienne où seules prévalent encore les approches immunohistochimiques [28].

Ainsi, la méta-analyse d'Houssami *et al.* [29] a pu associer les types de RHC et les sous-types tumoraux retrouvés dans 30 études soit 11 695 cas en les dissociant en 2 groupes : le groupe 1 avec 3 sous-types RH+ HER-, HER2+ et RH- HER2- et le groupe 2 avec le sous-type HER2 dissocié en HER2+ RH+ et HER2+ RH-. Les résultats mettent en évidence une forte association entre le sous-type tumoral et la possibilité d'obtenir une RHC, que l'on exclut ou non les cas HER+ traités par thérapie ciblée. Dans le groupe 1 (30 études, 11 695 cas) la RHC est : RH+ HER2- 8,7 %, HER2+ 28,2 %, RH- HER2- 31 % et les non classés 16,9 %. Dans le groupe 2 (20 études sur 30 et 8 095 cas) la RHC est : RH+ HER2- 8,2 %, HER2+ RH+ 18,4 %, HER2+ RH- 38,5 %, RH- HER2- 30,7 % et les non classés 15,9 %. La RHC était, dans 19 études, appliquée au sein et aux ganglions axillaires et, dans 10 études, au sein seul sans que les résultats soient fondamentalement modifiés.

Les chances d'atteindre la RHC sont plus élevées dans les groupes triple négatifs et RH-HER2+ en voyant toutefois sur le dernier sous-type le bénéfice de la thérapie ciblée anti-HER.

## Phase post-thérapeutique néoadjuvante [30, 31]

### 1. La prise en charge de la pièce opératoire

La chirurgie sera soit conservatrice soit radicale et la gestion de la pièce sera différente en sachant toutefois que la prise en charge macroscopique de la pièce n'est pas standardisée. Elle doit être le fruit d'une collaboration étroite entre le radiosénologue et le pathologiste. Ce dernier s'aidera du cliché préopératoire et du cliché de la pièce qui mettra en évidence le clip repère de la zone précédemment biopsiée et peut être le seul témoin de la zone précédemment tumorale.

Pour les exérèses partielles, la pratique des coupes larges, quand elle est possible, permet de mieux préciser la qualité de la réponse et de mieux évaluer les marges d'exérèse [32, 33]. Dans tous les cas, les prélèvements devront être d'autant plus nombreux que le reliquat tumoral ne sera pas visible.

Le but du TNA étant la conservation du sein, la mastectomie sera réalisée le plus souvent dans les cas où la réponse à la thérapeutique clinique et ou radiologique n'a pas été suffisante. Le reliquat tumoral est alors visible et l'échantillonnage de la pièce plus conventionnel.

Les difficultés sont liées au degré de réponse partielle du tissu tumoral : soit la fonte tumorale s'est faite de façon concentrique, soit elle s'est faite de façon fragmentaire et les cellules tumorales isolées ou les amas cellulaires plus ou moins remaniés par la thérapeutique se retrouveront épars dans un contexte inflammatoire plus ou moins dense. C'est dans ce dernier cas que les berges risqueront le plus d'être envahies et que l'évaluation de la taille du reliquat tumoral sera la plus délicate.

Le reliquat tumoral peut être mixte infiltrant et *in situ* ou *in situ* pur. La réponse complète se traduit soit par un infiltrat inflammatoire d'intensité variable où les histiocytes spumeux souvent sidérophages forment parfois de grandes plages, soit par une fibrose qui peut être cellulaire et riche en capillaires sanguins ou encore peu cellulaire de type œdémateux ou myxoïde.

Que la réponse soit complète ou non, il peut persister des embolies tumorales intravasculaires qui conservent leur pronostic péjoratif sur la survie globale et la survie sans récurrence [34].

Plus la réponse est importante, plus il convient d'avoir recours à l'IHC pour la recherche de cellules tumorales résiduelles "perdus" dans les remaniements inflammatoires par un anticorps anti-pan-cytokératines type AE1/AE3. Et comme les ganglions axillaires subissent les mêmes modifications, la présence de cellules tumorales isolées peut être le reflet d'une régression importante d'une métastase de plus grande taille. Leur signification clinique est controversée : la 7<sup>e</sup> édition du TNM les classe comme les ganglions non traités pN0(i+) mais ne les considère pas en réponse complète, alors que la nouvelle classification de l'OMS les considère comme des ganglions métastatiques [35].

## **2. Le rendu des résultats [30, 31]**

Tant pour le sein que pour les ganglions axillaires, le compte-rendu consignera les données comparables à celles d'une tumeur non traitée en les modifiant en fonction des effets des drogues cytotoxiques. On précisera les signes indirects de régression, comme les cicatrices fibreuses plus ou moins inflammatoires, les foyers d'histiocytes particulièrement dans les ganglions seuls témoins d'une métastase antérieure en l'absence de découverte préthérapeutique.

Les facteurs phénotypiques de la tumeur résiduelle seront recherchés pour évaluer l'effet du traitement sur eux, en les comparant à ceux de la biopsie préthérapeutique.

- Sur les 32 études significatives faisant état du statut des RH et de HER2 pré- et post-thérapeutiques, van de Ven a retrouvé 4 sur 8 études rapportant le statut global des RH avec de 8 à 33 % de discordances, la moitié des études rapportant le statut séparé de RO et RP avec des discordances respectives de 2,5 à 17 % et de 5,9 à 51,7 %, un statut de HER2 établi par IHC assez discordant alors que la concordance était bonne par recherche d'amplification du gène par HIS et enfin un switch vers la négativité de HER2 dans environ 43 % quand la chimiothérapie était associée au trastuzumab. Cette capacité à changer le statut des RH-positifs en négatifs peut identifier les patients dont le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante n'est pas certain [36, 37].
- Jones *et al.* [38] mettent en évidence le mauvais pronostic lié à un Ki67 fort dans les tumeurs n'atteignant pas la réponse histologique complète alors que plusieurs équipes ont démontré qu'un Ki67 bas après traitement néoadjuvant était prédictif d'une survie prolongée tant après hormonothérapie que chimiothérapie [39].

Il existe plusieurs systèmes permettant de résumer la réponse aux TNA tant sur le mode quantitatif que qualitatif, mais aucun n'est satisfaisant.

Le plus simple demeure la classification pTNM précédée du préfixe y : la RHC est définie par ypT0 ypN0. Il a été démontré que la réponse histopathologique complète (RHC) était pronostique pour la survie. Cependant la définition de cette réponse varie selon les études : certaines l'appliquent à la tumeur et aux ganglions axillaires, d'autres précisent l'éradication complète de tout contingent infiltrant ou *in situ*, d'autres encore tolèrent un résidu focal du contingent infiltrant ou *in situ*.

L'étude de von Minckwitz *et al.* [40] analyse ces différences et conclut que la survie sans récurrence est bien supérieure chez les patients ypT0 ypN0 par rapport à ceux avec un reliquat *in situ*, un reliquat invasif plus ou moins important ou encore seulement des ganglions métastatiques. De plus, la RHC a la même valeur dans les sous-types Luminal B HER2-, RH- HER2+, et triple négatif mais pas dans les sous-types Luminal B HER2+ ou Luminal A.

En France, les classifications de Sataloff [41] et de Chevallier [42] sont les plus employées, la première est plus détaillée mais complexe dans ses nuances et la seconde est plus simple et plus reproductible. La RHC est classée pour Sataloff Ta-Na ou Nb, selon qu'un effet thérapeutique est vu ou non dans les ganglions et pour Chevallier G1 englobant le sein et les ganglions.

## Dans les deux phases

Un facteur pronostique qui semble émerger : l'infiltrat lymphocytaire.

En préthérapeutique, certains [43, 44] en font un facteur pronostique de réponse aux traitements à base d'anthracycline et en post-thérapeutique d'autres [45, 46] en font un facteur prédictif de réponse et de survie par réponse immunitaire à la chimiothérapie.

## Conclusion

Cette revue des facteurs pronostiques et prédictifs dans le cadre des TNA des cancers du sein n'a traité que des facteurs que pouvait fournir le pathologiste dans la pratique quotidienne de sa spécialité en parfaite collaboration avec les autres acteurs de cette prise en charge. Son rôle est crucial car il peut localiser le signal. Des pratiques de plus en plus standardisées le conforteront [47].

## Bibliographie

- [1] Bellocq JP, Arnould L, Chenard MP, Ettore F, Galateau-Sallé F, Michenet P, Michiels JF, Molina T, Penault-Llorca F. Recommendations and quality control in immunohistochemistry. *Ann Pathol* 2009 Nov;29 Spec No 5S1:S96-7.
- [2] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Witliff JL, Wolff AC. 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 Jun 1;28(16):2784-95. Erratum in: *J Clin Oncol* 2010 Jul 20;28(21):3543.
- [3] Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP, Matthieu MC, Grogan GM, Treilleux I, Ettore F, Laberge-Le Couteulx S, Sigal B, Couturier J, Lacroix-Triki M, Antoine M, Balaton A, Baranzelli MC, Becette V, Blanc-Fournier C, Bibeau F, Brabencova E, Croce S, Fridman V, Génin P, Ghnassia JP, Jacquemier J, Poulet B, Roger P, Sagan C, Tas P, Trassard M, Verrielle V, Arnould L; GEFPICS. Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France. *Ann Pathol* 2010 Oct;30(5):357-73.
- [4] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter

- J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
- [5] Gorman BK, Kosarac O, Chakraborty S, Schwartz MR, Mody DR. Comparison of breast carcinoma prognostic/predictive biomarkers on cell blocks obtained by various methods: Cellient, formalin and thrombin. *Acta Cytol* 2012;56(3):289-96.
- [6] INCa.® Cancer du sein infiltrant non métastatique - Questions d'actualités - Rapport intégral. Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012
- [7] Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol* 2012 Sep;23(10):x207-10.
- [8] Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009 Nov;20(11):1763-70.
- [9] Purushotham A, Pinder S, Cariati M, Harries M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast? *J Clin Oncol* 2010 Aug 1;28(22):3552-4.
- [10] Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, Luo CE, Vrancken-Peters MJ, Sonke GS, Berry DA, Van't Veer LJ, Esserman LJ, Wesseling J, Rodenhuis S, Shelley Hwang E; I-SPY TRIAL Investigators. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Nov;136(1):35-43.
- [11] Joh JE, Esposito NN, Kiluk JV, Laronga C, Khakpour N, Soliman H, Catherine Lee M. Pathologic Tumor Response of Invasive Lobular Carcinoma to Neo-adjuvant Chemotherapy. *Breast J* 2012 Nov;18(6):569-74.
- [12] Van Diest PJ, van der Wall E, Baak JP. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. *J Clin Pathol* 2004 Jul; 57(7):675-81.
- [13] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008 Jul 1;26(19):3153-8.
- [14] Arnould L, Roger P, Macgrogan G, Chenard MP, Balaton A, Beauclair S, Penault-Llorca F. Accuracy of HER2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Mod Pathol* 2012 May;25(5):675-82.
- [15] Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Aug;134(3):957-67.
- [16] Li S, Yang X, Zhang Y, Fan L, Zhang F, Chen L, Zhou Y, Chen X, Jiang J. Assessment accuracy of core needle biopsy for hormone receptors in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Sep;135(2):325-34.
- [17] Dekker TJ, Smit VT, Hooijer GK, Van de Vijver MJ, Mesker WE, Tollenaar RA, Nortier JW, Kroep JR. Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer. *Ann Oncol* 2012 Dec 4. Epub ahead of print.
- [18] Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, Ueno NT, Zhang J, Shi W, Qi Y, Matsuoka J, Yang EJ, Hortobagyi GN, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L. 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 Mar 1;30(7):729-34.
- [19] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 May;17(5):1474-81.
- [20] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Apr; 120(2):293-308.
- [21] Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim SI, Park BW. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast* 2012 Feb;21(1):50-7.
- [22] Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, Tubiana-Mathieu N, Sigal-Zafrani B, Arnould L, Gompel A, Egele C, Poulet B, Clough KB, Crouet H, Fourquet A, Lefranc JP, Mathelin C, Rouyer N, Serin D, Spielmann M, Haugh M, Chenard MP, Brain E, de Cremoux P, Bellocq JP. Ki-67: level

of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Apr;132(3):895-915.

[23] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 May 20;101(10):736-50.

[24] Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jun;127(3):591-9

[25] Toi M, Benson JR, Winer EP, Forbes JF, von Minckwitz G, Golshan M, Robertson JF, Sasano H, Cole BF, Chow LW, Pegram MD, Han W, Huang CS, Ikeda T, Kanao S, Lee ES, Noguchi S, Ohno S, Partridge AH, Rouzier R, Tozaki M, Sugie T, Yamauchi A, Inamoto T. Preoperative systemic therapy in locoregional management of early breast cancer: highlights from the Kyoto Breast Cancer Consensus Conference. *Breast Cancer Res Treat* 2012 Dec;136(3):919-26.

[26] Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, Hennessy BT, Sorlie T, Sotiriou C, Turner N, Van de Vijver M, Viale G, Loi S, Reis-Filho JS. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012 Dec;23(12):2997-3006.

[27] Czucik J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, Zabaglo L, Mallon E, Green AR, Ellis IO, Howell A, Buzdar AU, Forbes JF. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 Nov 10;29(32):4273-8.

[28] Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluh A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012 Oct;38(6):698-707.

[29] Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012 Dec;48(18):

3342-54.

[30] Le Guellec S, Perallon R, Alunni JP, Charitansky H, Leahá C, Gonzalez AM, Chateau MC, Simony-Lafortaine J, Jacot W, Gutowski M, Penault-Llorca F, Dalenc F, Lacroix-Triki M. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Ann Pathol* 2011 Dec;31(6):442-54.

[31] Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Apr;133(4):633-42.

[32] Foschini MP, Baldovini C, Ishikawa Y, Eusebi V. The value of large sections in surgical pathology. *Int J Breast Cancer Epub* 2012 Nov 21.

[33] Méchine-Neuville A, Chenard MP, Gairard B, Mathelin C, Bellocq JP. Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery. *Ann Pathol* 2000 May;20(3):275-9.

[34] Hasebe T, Tamura N, Iwasaki M, Okada N, Akashi-Tanaka S, Hojo T, Shimizu C, Adachi M, Fujiwara Y, Shibata T, Sasajima Y, Tsuda H, Kinoshita T. Grading system for lymph vessel tumor emboli: significant outcome predictor for patients with invasive ductal carcinoma of the breast who received neoadjuvant therapy. *Mod Pathol* 2010 Apr;23(4):581-92.

[35] Provenzano E, Brown JP, Pinder SE. Pathological Controversies in Breast Cancer: Classification of Ductal Carcinoma In Situ, Sentinel Lymph Nodes and Low Volume Metastatic Disease and Reporting of Neoadjuvant Chemotherapy Specimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 Nov 27. Epub ahead of print.

[36] Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2011 Oct;37(6):422-30

[37] Chen S, Chen CM, Yu KD, Zhou RJ, Shao ZM. Prognostic value of a positive-to-negative change in hormone receptor status after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012 Sep;19(9):3002-11

[38] Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, Smith IE, Dowsett M. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Jul;116(1):53-68.

- [39] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, Chaudri Ross HA, von Kameke A, Miller WR, Smith I, Eiermann W, Dowsett M. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008 Oct 1;100(19):1380-8
- [40] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1796-804.
- [41] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 Mar;180(3): 297-306.
- [42] Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993 Jun;16(3):223-8
- [43] Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, Budczies J, Darb-Esfahani S, Kronenwett R, Hanusch C, von Törne C, Weichert W, Engels K, Solbach C, Schrader I, Dietel M, von Minckwitz G. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jan 1;28(1):105-13.
- [44] West NR, Milne K, Truong PT, Macpherson N, Nelson BH, Watson PH. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R126.
- [45] Ladoire S, Arnould L, Mignot G, Apetoh L, Rébé C, Martin F, Fumoleau P, Coudert B, Ghiringhelli F. T-bet expression in intratumoral lymphoid structures after neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel for HER2-overexpressing breast carcinoma predicts survival. *Br J Cancer* 2011 Jul 26;105(3):366-71.
- [46] Ladoire S, Mignot G, Dabakuyo S, Arnould L, Apetoh L, Rébé C, Coudert B, Martin F, Bizollon MH, Vanoli A, Coutant C, Fumoleau P, Bonnetain F, Ghiringhelli F. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 2011 Jul;224(3):389-400.
- [47] Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol* 2011 Jul;18(4):255-67.

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES NÉOADJUVANTS DES CANCERS DU SEIN : CHIMIOTHÉRAPIES CYTOTOXIQUES, HORMONOTHÉRAPIE ET THÉRAPIES CIBLÉES

A. GONÇALVES

Oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille

Centre de recherche en cancérologie de Marseille

(INSERM 1068, CNRS7258, Aix-Marseille Université)

Correspondance : goncalvesa@ipc.unicancer.fr

Les traitements systémiques néoadjuvants, définis comme l'administration initiale d'un traitement par voie générale, représentent depuis de nombreuses années un standard thérapeutique dans les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires, pour lesquels leur intégration au sein d'une prise en charge multimodale, incluant chirurgie et radiothérapie, a contribué à améliorer la survie [1]. Sur la base de ces résultats, les approches néoadjuvantes se sont également développées de façon extensive ces 20 dernières années dans le cadre des cancers du sein opérables. Dans ce contexte, les objectifs thérapeutiques sont les suivants [2] :

- réduire le risque de récurrence et de décès par cancer du sein, de façon identique à la chimiothérapie adjuvante (CA) ;
- améliorer les options chirurgicales, en rendant conservatrice une chirurgie qui ne l'était pas initialement ;
- obtenir des informations sur la réponse thérapeutique et sur la biologie de la maladie. Cette dernière information peut, dans le cadre de la recherche clinique, constituer un critère de jugement intermédiaire pour l'évaluation de nouveaux agents. Elle est également considérée, au moins pour certains sous-types moléculaires, comme un puissant facteur pronostique prédisant la survie ultérieure [3].

### **Indications des traitements néoadjuvants**

La CNA est un standard dans le cadre du traitement multimodal des cancers du sein localement avancés et des cancers du sein inflammatoires. En ce qui concerne les cancers du sein opérables, plusieurs études randomisées n'ont pas montré de différences en termes de survie sans récurrence et de survie globale entre CA et CNA. L'un des essais les plus fameux dans ce domaine est l'étude NSABP-B18 qui a inclus 1 523 patientes présentant un cancer du sein opérable et qui ont

été randomisées entre CNA à base de 4 AC (adriamycine, cyclophosphamide) suivie d'une chirurgie *versus* une chirurgie première suivie de 4 AC. Dans le bras CNA, le taux de réponse clinique, complète ou partielle, était de 80 %, et le taux de réponse complète histologique (RCH) mammaire était de 13 %. Le taux d'invasissement ganglionnaire axillaire était supérieur dans le bras chirurgie d'emblée avec 59 % *versus* 43 % ( $p < 0,001$ ), tandis que le taux de conservation mammaire était supérieur dans le groupe CNA (67 % *versus* 60 %,  $p = 0,002$ ). Il n'existait pas de différences en termes de survie sans maladie et de survie globale, bien que les résultats mis à jour à long terme (15 ans) semblent révéler une tendance en faveur de la CNA en survie sans maladie dans le groupe des femmes jeunes ( $< 50$  ans ; hazard ratio, HR = 0,85,  $p = 0,053$ ) [4]. Il n'y avait pas de différences significatives en termes de récurrence locales (7,9 % *versus* 5,8 % ;  $p = 0,23$ ). Deux méta-analyses [5, 6] ont montré des résultats similaires avec, pour l'une d'entre elles, une tendance en faveur d'un excès de risque de récurrence locale dans le bras CNA. Cependant, ces méta-analyses incluaient des essais utilisant des molécules anciennes. De plus, certaines études ne prévoyaient pas de chirurgie dans le bras CNA. Une fois ces derniers essais éliminés, les résultats ne montraient plus de différences en termes de récurrence locorégionale. Il apparaît donc justifié de proposer une CNA pour un cancer du sein opérable à chaque fois qu'une indication de CA est d'ores et déjà envisagée, sur la base des paramètres histocliniques déjà disponibles. Cependant, la CNA est tout particulièrement indiquée lorsqu'il existe un désir de conservation mammaire et qu'une chirurgie conservatrice n'est pas immédiatement envisageable ou dans des conditions infra-optimales sur le plan esthétique. Les tumeurs à plus forte probabilité de réponse, c'est-à-dire survenant avant 40 ans, de statut moléculaire triple négative, HER2-positif, de grade élevé ou à haut Ki67 et de type canalaire sont tout particulièrement concernées.

## Chimiothérapies cytotoxiques

Les schémas initiaux développés en CNA ont rapidement été basés sur l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine, epirubicine). Au début des années 2000, l'introduction des taxanes a fait l'objet de plusieurs études comparatives. L'étude connue sous le nom d'essai d'Aberdeen a inclus 162 patientes présentant une tumeur volumineuse d'au moins 3 cm, ou T3/T4 ou N2. Les patientes recevaient un schéma à base d'anthracyclines (4 cycles de CVAP, cyclophosphamide,

vincristine, doxorubicine, prednisone) ; en cas de réponse clinique, elles étaient alors randomisées entre poursuite de la même chimiothérapie pour 4 cycles ou switch vers docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, tandis que toutes les non-répondeuses ont reçu 4 cycles de docetaxel. Le taux de RCH était doublé dans le bras docetaxel chez les patientes en réponse clinique à 4 cycles de CVAP, mais relativement modeste (2 %) chez les non-répondeuses à 4 cycles de CVAP (même si près de la moitié de ces dernières ont obtenu une réponse clinique au docetaxel [7]). L'étude NSABP-B27 a comparé, chez 2 344 patientes présentant un cancer du sein opérable (T1c-3 N0M0 ou T1-3 N1 M0), une association de type AC (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) 4 cycles, à l'association séquentielle 4 AC - 4 docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) délivrés en préopératoire, ou à une association 4 AC suivie de chirurgie suivie de 4 cycles de docetaxel postopératoire. A noter qu'un traitement concomitant par tamoxifène était initié dès le premier jour de la chimiothérapie et ce, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux et l'âge pour une durée de 5 ans. Le docetaxel était associé à un doublement de la RCH (26 % *versus* 13 %,  $p < 0,0001$ ) mais aucune différence significative en termes de survie sans maladie ou de survie globale n'était détectée ; la RCH était cependant associée à une meilleure survie [4, 8]. Le groupe anglo-celtique (ACCOG) a comparé en néoadjuvant un schéma AC (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) 6 cycles *versus* AT (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>) 6 cycles, dans des cancers du sein > 3 cm inflammatoires ou localement avancés, et n'a pas retrouvé de différences significatives en termes de réponse complète histologique. L'étude GeparDuo a comparé 4 cycles d'une association « dose-dense » de doxorubicine 50-docetaxel 75, administrée tous les 15 jours *versus* 4 cycles d'une association de doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>-cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, suivie de 4 cycles de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> et a observé une augmentation de la RCH et des taux de conservation mammaire dans le bras séquentiel [9]. Une étude de phase III européenne (*European Cooperative Trial in Operable breast cancer*, ECTO) a évalué l'addition du paclitaxel à un schéma à base d'anthracyclines en situation néoadjuvante dans des tumeurs du sein de plus de 2 cm. Au total, 1 355 patientes ont ainsi été randomisées entre 3 stratégies : chirurgie première suivie de doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>, 4 cycles) puis 4 cycles de CMF (bras A) ; chirurgie suivie par 4 cycles de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) plus doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>), suivie par 4 cycles CMF (bras B) ; ou 4 cycles de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) plus doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) suivis par 4 cycles de CMF puis chirurgie (bras C). Une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie sans récurrence à

distance étaient observée dans les bras recevant le paclitaxel (HR, 0,73 ; P = 0,03 and HR, 0,70 ; P = 0,027) mais, de façon constante avec les résultats précédents, il n'existait pas de différence entre le temps adjuvant ou néoadjuvant, le taux de conservation mammaire étant en faveur du temps préopératoire (63 % *versus* 34 % ; P < 0,001) [10]. Dieras *et al.* ont également évalué une association doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>-cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> *versus* doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>-paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>, administrée toutes les 3 semaines pour 4 cycles. Il existait une augmentation modérée du taux de RCH dans le bras paclitaxel. Il faut noter que le schéma d'administration du paclitaxel joue un rôle important dans son efficacité, comme démontré en situation adjuvante [11, 12]. Ceci a également été suggéré par Green *et al.* qui ont évalué chez 258 patientes un schéma de paclitaxel hebdomadaire *versus* une administration toutes les 3 semaines et ont observé une augmentation des taux de réponse et de conservation mammaire en faveur des schémas de paclitaxel hebdomadaire [13].

Les stratégies d'intensification ou de densification de dose ont également été évaluées en CNA. Un premier essai de l'AGO (groupe collaboratif allemand de gynécologie oncologique) a ainsi comparé, chez 668 patientes avec une tumeur volumineuse (> 3 cm, incluant des cancers inflammatoires), une chimiothérapie dose-dense dose-intense avec 3 cycles d'épirubicine 150 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines, suivie de 3 cycles de paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines sous couvert de G-CSF *versus* une chimiothérapie conventionnelle par 4 cycles d'épirubicine-paclitaxel (90/175). Toutes les patientes recevaient 3 cycles de CMF en adjuvant post-chirurgie [14]. La chimiothérapie dose-dense dose-intense améliorerait significativement le taux de RCH (18 % *versus* 10 %), la survie sans maladie (HR = 0,71, p = 0,001) et la survie globale (HR = 0,83, p = 0,041) par rapport à la chimiothérapie. Un autre essai de l'AGO, l'essai PREPARE, a comparé chez 733 patientes le même schéma « dose-dense » que précédemment associé à 3 cycles de CMF, l'ensemble délivré en préopératoire, *versus* une CNA séquentielle associant 4 cycles d'EC suivi de 4 cycles de paclitaxel toutes les 3 semaines. Les patientes étaient également randomisées pour recevoir ou non de l'EPO. Le taux de RCH (ypT0/pTisypN0) était supérieur dans le bras dose-dense (21 *versus* 14 %) mais il n'était pas observé de différence en DFS et OS. À noter que l'EPO était associé à une réduction de la survie, ce qui a pu impacter les résultats finaux [15, 16].

Le *German Breast Group* (GBG) a posé la question du guidage thérapeutique en fonction de la réponse clinique dans l'étude GeparTrio. Plus de 2 000 patientes ont bénéficié d'un traitement initial

par 2 cycles de TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) et les patientes en réponse clinique étaient randomisées entre 4 ou 6 cycles supplémentaires. Aucune différence en RCH ou en conservation mammaire n'était apportée par l'allongement de la chimiothérapie jusqu'à 8 cycles dans cette population. Les patientes non répondeuses précoces étaient, elles, randomisées entre poursuite du même schéma par TAC pour 4 cycles supplémentaires *versus* l'administration d'un schéma vinorelbine-capecitabine pour 4 cycles. Là encore, les taux de RCH n'étaient pas différents entre les deux bras [17, 18]. Il faut noter cependant qu'une évaluation récente des données de survie dans cette étude montre un avantage en survie dans le bras de traitement adapté à la réponse. Cet avantage concerne les patientes répondeuses et encore plus les patientes non répondeuses. Les tumeurs luminales semblent bénéficier de l'adaptation plus que les tumeurs triple négatives ou HER2+ (Von Minckwitz *et al.*, *San Antonio breast cancer symposium 2011*).

Au total, sont recommandées en situation néoadjuvante les associations taxanes-anthracyclines (souvent combinées au cyclophosphamide et au 5FU), séquentielles ou concomitantes, incluant toutes les combinaisons validées en adjuvant. La durée de traitement recommandée est de 6 (en cas d'association concomitante) à 8 cycles (en cas d'association séquentielle). Le paclitaxel, s'il est administré, doit l'être sur un mode hebdomadaire. L'addition d'un cytotoxique supplémentaire (tel que capecitabine ou gemcitabine) à ces schémas n'a pas démontré d'avantage cliniquement relevant. Des données récentes suggèrent que l'adaptation thérapeutique en fonction de la réponse clinique précoce pourrait améliorer la survie.

## Hormonothérapie néoadjuvante

Historiquement, l'hormonothérapie néoadjuvante a été longtemps réservée au traitement des patientes âgées non candidates à la chimiothérapie et à la chirurgie. Utilisant le tamoxifène dans des tumeurs souvent non sélectionnées pour l'expression des récepteurs aux œstrogènes, de nombreuses études de phase II réalisées au siècle dernier ont rapporté des taux de réponse clinique dépassant souvent les 50 % [19]. Des études randomisées ont également comparé le tamoxifène, non suivi de chirurgie, par rapport à un traitement chirurgical suivi ou non d'un traitement hormonal [20-23] chez des patientes âgées ou fragiles. Si le contrôle local était en faveur de la chirurgie première, les taux de survie globale ou sans récurrence étaient assez comparables. La

mise à jour tardive d'une de ces études a cependant suggéré un avantage en faveur de la réalisation de la chirurgie pour chacun de ces paramètres [24]. Aucune étude n'a cependant comparé une homonothérapie néoadjuvante à une homonothérapie adjuvante standard.

En accord avec les données disponibles démontrant leur avantage sur le tamoxifène en métastatique comme en adjuvant, les anti-aromatases ont plus récemment été évalués dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux chez la femme ménopausée. L'étude P024 comparait l'efficacité de 4 mois de letrozole *versus* tamoxifène dans le traitement néoadjuvant des patientes post-ménopausées avec des tumeurs localement avancées ou opérables mais volumineuses, non candidates à une conservation. Le letrozole augmentait le taux de réponse clinique (55 % *versus* 36 %,  $p < 0,001$ ) et le taux de conservation mammaire (45 % *versus* 35 %) [25]. La supériorité du letrozole corrélait avec un effet plus marqué sur l'expression du Ki-67 évaluée sur la pièce opératoire. Dans l'essai IMPACT, les patientes non ménopausées et présentant une tumeur opérable étaient randomisées entre tamoxifène, anastrozole ou la combinaison des 2 pendant 3 mois. Les taux de réponse étaient similaires entre les bras (37 % *versus* 36 % *versus* 39 %), par contre, le taux de conservation était significativement plus élevé dans le bras anastrozole (46 % *versus* 22 %) [26]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude PROACT qui comparait également anastrozole et tamoxifène [27]. De même l'exemestane, dans une étude randomisée face au tamoxifène, a également montré une augmentation du taux de réponse clinique et de conservation mammaire (ASCO 2005, Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V *et al.* J Clin Oncol 2005 ; 23:16S Abstract 530). Une méta-analyse incluant les 3 essais précédents confirme le bénéfice des anti-aromatases face au tamoxifène en termes de réponse clinique et de conservation mammaire [28]. Récemment, une étude a comparé les 3 anti-aromatases administrés 16 à 18 semaines dans le cadre d'un essai de phase II randomisé enrôlant 377 patientes post-ménopausées. L'efficacité n'était pas réellement différente entre les bras de traitement en termes de taux de réponse clinique (60 à 75 %), et le taux de conservation mammaire chez des patientes initialement candidates à une mastectomie était de 50 %, confirmant les taux élevés d'amélioration des possibilités chirurgicales après hormonothérapie néoadjuvante [29].

Des données récentes suggèrent que la mesure du Ki67 pourrait représenter un critère de jugement intermédiaire de l'efficacité d'un traitement hormonal néoadjuvant, avec une valeur pronostique indépendante [30]. De plus, un score post-thérapeutique, le PEPI score

(pour *preoperative endocrine prognostic index*), basé sur l'évaluation de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire, le niveau des RE, et la mesure du Ki67 sur la pièce opératoire après 4 mois de traitement hormonal, prédit pour la survie sans récurrence et pourrait donc identifier les patientes ne nécessitant pas de chimiothérapie postopératoire [31].

En ce qui concerne les patientes non ménopausées, les données sont très limitées. Une étude a analysé l'efficacité du letrozole en combinaison avec un analogue de la LH-RH chez 35 patientes préménopausées avec une tumeur exprimant des récepteurs hormonaux. Le taux de réponse clinique était de 50 % et une RCH était observée [32]. L'étude STAGE a comparé l'association préopératoire de gosereline-anastrozole-placebo *versus* goserelin-tamoxifène-placebo pendant 6 mois chez 204 patientes préménopausées dont la tumeur exprimait des récepteurs hormonaux et n'exprimait pas HER2. Le taux de réponse clinique était supérieur dans le groupe anastrozole [33].

Deux études ont comparé directement CNA et hormonothérapie néoadjuvante. Semiglazov *et al.* ont conduit un essai de phase II randomisé incluant 121 patientes ménopausées, avec une tumeur RE+ ou RP+, qui était randomisée entre anti-aromatases (letrozole ou anastrozole) 3 mois ou chimiothérapie par doxorubicine-paclitaxel 4 cycles à intervalle de 21 jours. Les taux de RCH sont très faibles dans chacun des bras (3 % *versus* 6 %), tandis que les taux de réponse clinique sont identiques (64 %), le taux de conservation mammaire étant légèrement supérieur dans le bras hormonothérapie (34 % *versus* 25 %) [34]. Plus récemment, le groupe collaboratif espagnol GEICAM a comparé une chimiothérapie néoadjuvante par 4 EC (90-600)-4 docetaxel 100 *versus* une hormonothérapie par exemestane (+/-gosereline chez les patientes ménopausées) 6 mois, chez 95 patientes présentant une tumeur luminale A (RE+/RP+/HER2-/CK8/18+). Le taux de réponse clinique était supérieur dans le bras chimiothérapie (66 % *versus* 48 %,  $p = 0,075$ ). Ce bénéfice était net dans le groupe des patientes avec Ki67 élevé (67 % *versus* 42 %), contrairement au groupe avec Ki67 faible (63 % *versus* 58 %) [35].

Au final, l'hormonothérapie néoadjuvante est une option possible pour améliorer les possibilités chirurgicales dans les cancers du sein RH+/HER2-, faiblement proliférants et présumés hautement hormono-sensibles, chez la femme ménopausée et non candidate à une chimiothérapie. Elle doit être prolongée au moins 4 mois et est probablement maximale en efficacité à 6-8 mois. Les anti-aromatases sont probablement supérieurs au tamoxifène dans ce contexte. Les données actuelles ne permettent pas de recommander cette approche d'hormonothérapie néoadjuvante chez des femmes non ménopausées.

## Chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein HER2-positifs et nouvelles thérapies anti-HER2

Comme en situation métastatique, puis en situation adjuvante, le trastuzumab a révolutionné le traitement néoadjuvant des cancers du sein HER2-positifs. De nombreuses études de phase II ont été rapportées, évaluant divers schémas thérapeutiques à base de trastuzumab dans ce contexte, avec des taux de RCH très prometteurs (entre 18 et 47 %) [36-40].

L'un des premiers essais comparatifs évaluant le trastuzumab dans ce contexte a été mené au MD Anderson Cancer Center. Il incluait des patientes présentant des tumeurs T2-T3 et comparait une association séquentielle 4 cycles de paclitaxel suivis de 4 cycles de FEC avec ou sans trastuzumab concomitant. L'étude a été interrompue après enrôlement de 42 patientes en raison du taux très significativement supérieur de RCH dans le bras trastuzumab seul (65 % *versus* 25 %,  $p = 0,02$ ) [41]. Aucune différence en toxicité cardiaque n'a été détectée entre les 2 bras, malgré la concomitance de l'administration épirubicine-trastuzumab. L'étude allemande GeparQuattro a inclus 1 509 patientes, porteuses de tumeurs localement avancées, RE/RP-, T2N+ clinique ou T1 clinique pN+. Les 445 patientes avec une tumeur HER2-positif ont reçu une association de 4 cycles d'EC suivie de 4 cycles de docetaxel +/- capecitabine, l'ensemble de la chimiothérapie s'associant au trastuzumab, qui était poursuivi 1 an ; il n'y avait pas de bras contrôle dans cette population mais une comparaison indirecte était réalisée avec le reste des patientes présentant une tumeur HER2-négative ( $n = 1 050$ ) recevant la même séquence, évidemment sans trastuzumab [42]. Le taux de RCH ( $yPT0/pN0$ ) était de 31,7 %, comparé aux 15,7 % des tumeurs HER2-négatives. La tolérance, notamment cardiaque, était également satisfaisante alors qu'un excès de neutropénie fébrile et de conjonctivite était observé dans le groupe recevant le trastuzumab. L'étude NOAH a inclus 228 patientes avec une tumeur HER2-positif qui ont été randomisées entre une chimiothérapie associant séquentiellement doxorubicine-paclitaxel 3 cycles, puis paclitaxel 4 cycles puis CMF 3 cycles, avec ou sans trastuzumab toutes les 3 semaines pendant toute la durée de la chimiothérapie et poursuivi pour une durée total de 1 an ; une cohorte de 99 patientes avec tumeur HER2-négative recevait la même séquence sans trastuzumab [43]. Dans les tumeurs HER2-positives, le taux de RCH était quasiment doublé avec le trastuzumab (43 % *versus* 23 %,  $p = 0.002$ ) ; à noter le taux de réponse complète dans les tumeurs HER2-négatives traitées sans trastuzumab de 17 %. Les taux

de réponse étaient supérieurs parmi les patientes HER2-positives/RH-négatives, comparées aux HER2-positives/RH-positives. Avec un suivi médian de 36 mois, la survie sans événement était significativement allongée dans le bras trastuzumab (HR = 0.59, IC95 % = 0.38–0.90 ;  $p = 0.006$ ). À nouveau, et malgré la concomitance du trastuzumab et de la doxorubicine, la tolérance cardiaque était satisfaisante (2 cas d'insuffisance cardiaque réversibles sous traitement dans le groupe trastuzumab ; aucune mortalité cardiaque).

Sur la base de ces résultats, il est recommandé que la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein HER2-positifs soit associée au trastuzumab, ce dernier étant poursuivi en postopératoire pour une durée totale de 1 an. La nature de la chimiothérapie, et notamment la place des anthracyclines, fait encore l'objet de controverse. Aucun essai thérapeutique prospectif n'a comparé un schéma néoadjuvant à base de trastuzumab avec ou sans anthracyclines. Les taux de réponse histologique des différentes séries rapportées semblent cependant montrer un avantage numérique en faveur des schémas à base d'anthracyclines. Une étude rétrospective du MD Anderson Cancer Center a comparé les résultats obtenus après chimiothérapie néoadjuvante de type paclitaxel-FEC+ trastuzumab ( $n = 235$ ) *versus* docetaxel-carboplatine-trastuzumab ( $n = 65$ ). Les taux de réponse complète histologique (60,6 % *versus* 43,3 %,  $p = 0,02$ ), de survie sans récidence (93 % *versus* 71 %,  $p = 0,001$ ), et de survie globale (96 % *versus* 86 %,  $p = 0,008$ ) à 3 ans étaient en faveur du groupe avec anthracyclines. La tolérance cardiaque semblait similaire dans les deux bras, mais les patientes du groupe avec anthracyclines avaient moins de comorbidités cardiaques à la baseline [44]. Un autre élément qui fait débat concerne l'utilisation concomitante du trastuzumab avec les anthracyclines. Cette association est classiquement contre-indiquée, quoique vraisemblablement très synergique, en raison de la surtoxicité cardiaque identifiée en situation métastatique, dans le cadre de la combinaison avec la doxorubicine [45]. Cependant, une grande partie des essais néoadjuvants les plus récents, et notamment les études comparatives rapportées ci-dessus, administraient le trastuzumab dès le début de la chimiothérapie et en concomitance avec les anthracyclines (essentiellement l'épirubicine). Ces différentes études ne retrouvent pas d'impact drastique en termes de toxicité cardiaque. Cependant, le recul est modeste, les malades très sélectionnés et la surveillance cardiologique pas toujours exhaustive, incitant à la prudence [46].

Dans le domaine des cancers du sein HER2-positifs, de nouvelles thérapies ciblées ont émergé ces dernières années, avec un développement rapide en situation néoadjuvante, permettant d'envisager de

nouveaux progrès substantiels. Aucune de ces nouvelles thérapeutiques n'a cependant d'autorisation réglementaire en situation néoadjuvante et ne peut donc à ce stade être recommandée.

Le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs HER2 et HER1, a démontré une activité dans les cancers du sein métastatiques HER2-positifs résistants au trastuzumab, en association avec la chimiothérapie [47], ou avec le trastuzumab [48]. Son association à la chimiothérapie (avec ou sans trastuzumab) dans le contexte néoadjuvant a été comparé aux schémas de chimiothérapie à base de trastuzumab. Dans l'étude NEO-ALTTO, 450 patientes avec un cancer du sein HER2+ étaient randomisées entre 3 bras : lapatinib-paclitaxel, trastuzumab-paclitaxel ou lapatinib-trastuzumab-paclitaxel ; chaque cohorte recevait au préalable 6 semaines de traitement ciblé sans chimiothérapie puis la combinaison chimiothérapie anti-HER2 était délivrée pour 12 semaines avant la réalisation de la chirurgie. Le taux de réponse complète histologique était de 25 % et 30 % dans les groupes lapatinib et trastuzumab, respectivement ( $p = 0,34$ ), alors qu'il était quasiment doublé (51 %) avec la combinaison lapatinib-trastuzumab. À nouveau, les taux de réponse complète étaient supérieurs chez les patientes dont la tumeur n'exprimait pas les RH, par rapport aux tumeurs RH-positifs (34, 37 et 61 % *versus* 16, 23 et 46 %). La tolérance était significativement plus mauvaise dans le groupe lapatinib-trastuzumab avec plus de diarrhées et d'altérations du bilan hépatique, le plus souvent transitoires et réversibles. La tolérance cardiaque apparaissait elle comparable entre les différents groupes [49]. D'autres études de phase II randomisées de plus petit échantillonnage ont retrouvé des résultats similaires [50] (Holmes *et al.*, San Antonio 2010 ; Robidoux *et al.*, ASCO 2010) : taux de réponse complète très significativement supérieur avec l'association trastuzumab-lapatinib par rapport à l'utilisation d'une seule thérapie ciblée, résultats supérieurs dans les tumeurs RH-négatives par rapport aux RH-positives quel que soit le traitement, tolérance notamment digestive, cutanée et hépatique (mais pas cardiaque) plus difficile de l'association de la chimiothérapie au lapatinib (qu'il soit utilisé administré seul ou en association avec le trastuzumab), réponse histologique numériquement plutôt inférieure pour les associations chimiothérapie-lapatinib *versus* chimiothérapie-trastuzumab. L'essai GeparQuinto a comparé un schéma de chimiothérapie néoadjuvante cytotoxique conventionnel (EC, 4 cycles suivi de docetaxel, 4 cycles) combiné au trastuzumab ou au lapatinib, administrés pour 6 mois dès le début de la chimiothérapie chez 655 patientes présentant un cancer du sein HER2-positif, T1 pN+, T2N+, T3-T4, RH-. Le taux de RCH était significativement supérieur

dans le groupe trastuzumab (31 *versus* 22 %,  $p < 0,05$ ). La compliance dans le bras lapatinib était significativement inférieure, ce qui a probablement contribué à l'efficacité moindre [51].

Le pertuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2 reconnaissant un épitope différent de celui reconnu par le trastuzumab, a également démontré une synergie majeure avec le trastuzumab en situation métastatique [52, 53]. Il a été évalué en situation néoadjuvante dans les cancers du sein HER2-positifs dans le cadre de l'étude NEOSPHERE qui comparait 4 bras de traitement administrés pour 4 cycles avant chirurgie : trastuzumab-docetaxel, pertuzumab-docetaxel, trastuzumab-pertuzumab-docetaxel, trastuzumab-pertuzumab sans chimiothérapie [54]. Le taux de RCH du groupe recevant l'association docetaxel-trastuzumab-pertuzumab était de 46 %, presque 2 fois supérieur aux associations docetaxel-trastuzumab (29 %) et docetaxel-pertuzumab (24 %). De façon intéressante, le groupe de patientes recevant les deux anticorps sans chimiothérapie, obtenait tout de même une RCH de 17 %. A nouveau, les taux de RCH étaient supérieurs parmi les tumeurs RH-négatives, comparés aux tumeurs RH-positives. La tolérance cardiaque était comparable entre les bras et tout à fait satisfaisante.

Au final, les stratégies de double-blocage HER2 administrées en situation néoadjuvante augmentent significativement la RCH. L'impact sur la conservation mammaire et surtout la survie reste à démontrer. Pour ce dernier paramètre, il est cependant fortement suspecté dans la mesure où le lien « réponse complète-survie » semble très fort dans ce sous-type [3].

## **Autres thérapies en développement dans les cancers HER2-négatifs**

### ***Bevacizumab***

Dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatifs, le bevacizumab augmente de façon significative les taux de réponse et de survie sans progression, sans impacter significativement la survie globale. Deux essais randomisés ont évalué l'impact du bevacizumab associé à la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein HER2-négatifs. Le GeparQuinto, dans sa partie réservée aux tumeurs HER2-négatives, a randomisé 1 948 patientes entre chimiothérapie conventionnelle par EC x 4 suivi de docetaxel x 4 avec ou sans bevacizumab (il faut noter que les patientes non répondeuses après les 4 premiers cycles étaient dirigées vers un autre protocole, testant

l'impact de l'everolimus dans ce sous-groupe en association au paclitaxel hebdomadaire ; voir ci-dessous). Le taux de RCH était modérément mais significativement amélioré, passant de 14,9 % dans le bras contrôle, à 18,4 % dans le groupe recevant le bevacizumab ( $p = 0,04$ ). Cependant, le bénéfice semblait restreint à la population des tumeurs triple négatives pour laquelle le taux de RCH passait de 27,9 % à 39,3 % ( $p = 0,003$ ) ; à l'opposé dans les tumeurs RH-positives où aucun impact n'était observé (7,8 % *versus* 7,7 %). Le taux de conservation était similaire entre les groupes mais le profil de tolérance était significativement affecté par le bevacizumab notamment en termes de neutropénie fébrile, mucite, syndrome main-pied, infection, et hypertension, sans majoration des complications chirurgicales [55]. Dans la même période, une autre grande étude multicentrique, la NSABP-B40, a posé une question similaire. Ici, les patientes ( $n = 1\ 208$ ) recevaient 4 cycles de chimiothérapie par docetaxel +/- gemcitabine ou capecitabine suivis de 4 cycles d'AC, la chimiothérapie étant délivrée en association ou non avec le bevacizumab pour 6 cycles (le bevacizumab étant stoppé pour les 2 derniers cycles). Là encore, un avantage modeste mais significatif était observé en termes de RCH pour les patientes recevant le bevacizumab (le taux passant de 28 % à 34,5 %,  $p = 0,025$ ), mais l'analyse en sous-groupes révélait un effet prédominant dans le sous-groupe des RH-positives [56]. Une altération similaire du profil de tolérance était observée en présence de bevacizumab. Pour ces deux études, les données de survie ne sont pas disponibles. À ce jour, il n'existe donc aucune indication pour le bevacizumab dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein.

### ***Everolimus***

Dans les cancers du sein RH-positifs, des « cross-talk » entre la voie de signalisation des RE et les voies induites par les récepteurs aux facteurs de croissance sont largement décrits. La voie PI3K/AKT/mTOR est notamment largement impliquée dans les phénomènes d'hormono-résistance, en maintenant l'activation du RE indépendamment de leur ligand œstradiol ou des modulateurs thérapeutiques. Il existe donc un puissant rationnel pour combiner inhibiteurs de cette voie et hormonothérapie, comme illustré en situation métastatique avec les résultats de l'étude BOLERO-2 [57]. Une étude de phase II randomisée a ainsi comparé le letrozole-placebo à l'association letrozole-everolimus, administrés pendant 4 mois chez 270 patientes ménopausées présentant une tumeur du sein RH-positive. Il existait une augmentation du taux de réponse clinique (passant de 59 %

à 68 %,  $p = 0,062$ ) et surtout une réduction du Ki67 plus fréquente (30 % *versus* 57 %,  $p < 0,01$ ) dans le groupe recevant everolimus [58].

La voie PI3/AKT/mTOR peut être également impliquée dans la résistance à la chimiothérapie cytotoxique. Dans l'essai GepearQuinto, les patientes présentant une tumeur HER2-négative et ne répondant pas à une association de chimiothérapie par 4 cycles de FEC +/- bevacizumab, étaient traitées par paclitaxel hebdomadaire +/- everolimus. La tolérance apparaissait acceptable avec un excès de toxicité cutanée, d'hyperlipidémie, de thrombopénie et de leucopénie [59]. Cependant, dans cette population chimio-résistante, il n'existait aucun bénéfice à l'addition d'everolimus (Huober *et al.*, San Antonio breast cancer symposium 2011) avec des taux de RCH modestes dans les 2 groupes (5,6 % *versus* 3,6 %).

### ***Particularité dans les cancers du sein triple négatifs ?***

Les cancers du sein triple-négatifs présentent à la fois un pronostic classiquement plus défavorable que les autres formes moléculaires, mais sont également les plus sensibles à la chimiothérapie néoadjuvante avec des taux de réponse qui varient entre 30 et 50 % selon les séries. C'est le paradoxe des cancers triple négatifs [60]. Les caractéristiques moléculaires de ces cancers, ainsi que la proximité de certaines de ces tumeurs avec les cancers développés sur mutation BRCA1, a fait suggérer l'existence de dysfonctions de la machinerie de réparation de l'ADN dans ce sous-type qui pourrait être exploitées sur le plan thérapeutique, avec par exemple une plus grande sensibilité attendue aux thérapeutiques endommageant l'ADN. Ainsi, des petites séries ont suggéré que les sels de platine pourraient être plus particulièrement efficaces [61, 62]. De plus, une étude rétrospective polonaise évaluant le cisplatine en traitement néoadjuvant des cancers développés sur mutation BRCA1 a retrouvé un impressionnant taux de RCH de 83 % (10 patientes sur 12), alors que les schémas à base de CMF, anthracyclines et/ou taxanes produisaient des taux de réponse complète entre 7 et 22 % [63]. Cependant, dans un essai prospectif de phase II incluant 28 cancers du sein triple négatifs, mais avec seulement 2 patientes identifiées comme porteuses d'une mutation BRCA1, le taux de réponse complète était seulement de 22 % [64]. Un seul essai comparatif a été publié récemment par le GEICAM qui testait, spécifiquement en néoadjuvant dans les cancers du sein triple négatifs avec marqueurs basaux exprimés en IHC (EGFR+ ou CK5/6+), une chimiothérapie associant 4 EC90/600 suivi de 4 docetaxel100 *versus* 4 EC90/600 suivi de 4 docetaxel75-carbo-platineAUC6. Les taux de RCH étaient tout à fait similaires entre les

2 bras (35 % et 30 % dans le bras sans et avec platine, respectivement) ce qui semble confirmer l'absence de bénéfice spécifique des sels de platine dans ces cancers [65]. A l'heure actuelle, il n'existe aucune spécificité dans les schémas recommandés en situation néoadjuvante pour cette forme de cancer du sein qui doit donc être traitée par des associations standards à base de taxanes et d'anthracyclines.

## Conclusion

La chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein représente donc une stratégie thérapeutique standard qui peut être envisagée chaque fois qu'une indication de chimiothérapie adjuvante est d'ores et déjà posée. Elle permet d'améliorer les possibilités chirurgicales et d'augmenter les possibilités de conservation mammaire. Elle est à l'heure actuelle basée sur l'utilisation séquentielle ou concomitante des anthracyclines et des taxanes. Dans les cancers du sein HER2-positifs, elle doit comporter du trastuzumab. L'hormonothérapie néoadjuvante peut être une option chez la femme ménopausée présentant une tumeur RH-positif faiblement proliférante et non candidate à une chimiothérapie. L'évaluation précoce de la réponse thérapeutique pourrait permettre des adaptations thérapeutiques influençant la survie. Elle constitue un modèle de plus en plus utilisé pour tester de manière rapide l'impact de nouveaux composés thérapeutiques.

## Bibliographie

- [1] Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(5):786-790.
- [2] Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP *et al.* Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1508-1516.
- [3] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012.
- [4] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-785.
- [5] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant *versus* adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188-194.
- [6] Mieog JSD, Van der Hage JA, Van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10):1189-1200.
- [7] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456-1466.
- [8] Bear HD, Anderson S, Smith RE *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(13):2019-2027.
- [9] Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A *et al.* Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-2685.
- [10] Gianni L, Baselga J, Eiermann W *et al.* Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2474-2481.
- [11] Sparano JA, Wang M, Martino S *et al.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2008;358(16):1663-1671.
- [12] Citron ML, Bery DA, Cirrincione C *et al.* Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-1439.
- [13] Green MC, Buzdar AU, Smith T *et al.* Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5983-5992.
- [14] Untch M, Möbus V, Kuhn W *et al.* Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2938-2945.
- [15] Untch M, Fasching PA, Konecny GE *et al.* PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF *versus* a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel  $\pm$  darbepoetin alfa in primary breast cancer—results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011;22(9):1988-1998.
- [16] Untch M, Von Minckwitz G, Konecny GE *et al.* PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF *versus* a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer—outcome on prognosis. *Ann Oncol* 2011;22(9):1999-2006.

- [17] Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P *et al.* Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GePARTrío study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):552-562.
- [18] Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P *et al.* Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine *versus* docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GePARTrío trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):542-551.
- [19] Abrial C, Mouret-Reynier M-A, Curé H *et al.* Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006;15(1):9-19.
- [20] Bates T, Riley DL, Houghton J *et al.* Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 1991;78(5):591-594.
- [21] Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT *et al.* Prospective randomised trial of tamoxifen *versus* surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988;1(8587):679-681.
- [22] Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S *et al.* Tamoxifen alone *versus* adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann. Oncol* 2003;14(3):414-420.
- [23] Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur. J. Cancer* 1992;28A(4-5):908-910.
- [24] Fennessy M, Bates T, MacRae K *et al.* Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen *versus* tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004;91(6):699-704.
- [25] Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J *et al.* Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527-1532.
- [26] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR *et al.* Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-5116.
- [27] Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S *et al.* Comparison of anastrozole *versus* tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106(10):2095-2103.
- [28] Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor *versus* tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(2):261-266.
- [29] Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J *et al.* Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2342-2349.
- [30] Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR *et al.* Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 2):951s-8s.
- [31] Ellis MJ, Tao Y, Luo J *et al.* Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1380-1388.
- [32] Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G *et al.* Antitumor and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007;97(6):802-808.
- [33] Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T *et al.* Neoadjuvant anastrozole *versus* tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(4):345-352.
- [34] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA *et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy *versus* chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244-254.
- [35] Alba E, Calvo L, Albanell J *et al.* Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT)

as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23(12):3069-3074.

[36] Burstein HJ, Harris LN, Gelman R *et al.* Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: A Pilot Study. *J Clin Oncol* 2003;21(1):46-53.

[37] Coudert BP, Arnould L, Moreau L *et al.* Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17(3):409-414.

[38] Harris LN, You F, Schnitt SJ *et al.* Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1198-1207.

[39] Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK *et al.* Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1232-1238.

[40] Coudert BP, Largillier R, Arnould L *et al.* Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2678-2684.

[41] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D *et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-3685.

[42] Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2024-2031.

[43] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab *versus*

neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-384.

[44] Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X *et al.* Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2012;118(9):2385-2393.

[45] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-792.

[46] Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M *et al.* Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? *Lancet Oncol* 2011;12(3):209-211.

[47] Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-2743.

[48] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM *et al.* Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012.

[49] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-640.

[50] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A *et al.* Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989-1995.

[51] Untch M, Loibl S, Bischoff J *et al.* Lapatinib *versus* trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):135-144.

[52] Baselga J, Cortés J, Kim S-B *et al.* Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;366(2):109-119.

- [53] Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV *et al.* Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594-1600.
- [54] Gianni L, Pienkowski T, Im YH *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(1):25-32.
- [55] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(4):299-309.
- [56] Bear HD, Tang G, Rastogi P *et al.* Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(4):310-320.
- [57] Baselga J, Campone M, Piccart M *et al.* Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;366(6):520-529.
- [58] Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P *et al.* Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2630-2637.
- [59] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S *et al.* Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. *Ann Oncol* 2011;22(2):301-306.
- [60] Carey LA, Dees EC, Sawyer L *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329-2334.
- [61] Chang HR, Glaspy J, Allison MA *et al.* Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010;116(18): 4227-4237.
- [62] Torrisi R, Balduzzi A, Ghisini R *et al.* Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(4):667-672.
- [63] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T *et al.* Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(3):375-379.
- [64] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC *et al.* Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;JCO.
- [65] Alba E, Chacon JI, Lluch A *et al.* A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012.

### 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 de Saint-Paul-de-Vence 2013.