

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Hédon*

Cinquième partie  
**Pathologies mammaires  
et cancer du sein**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Actualités en cancérologie mammaire en 2014

E. DARAI<sup>1a, b \*</sup>, N. CHABBERT-BUFFET<sup>1a, b</sup>, S. ZILBERMAN<sup>1a, b</sup>,  
M. BALLESTER<sup>1a, b</sup>, I. THOMASSIN-NAGGARA<sup>1a, b</sup>, S. UZAN<sup>1a, b</sup>  
(Paris)

## Résumé

*Plus de 10 000 articles sur le cancer du sein sont annuellement publiés. Nous avons sélectionné des articles dont l'intérêt serait de modifier notre pratique diagnostique et/ou thérapeutique. Nous aborderons le problème de la mastectomie prophylactique contralatérale après cancer unilatéral du sein, la mastectomie prophylactique avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire, les alternatives à la procédure du ganglion sentinelle par la technique combinée, le profil génomique des cancers du sein inflammatoires, l'impact du mode d'anesthésie sur l'immunité postopératoire, l'intérêt de la radiothérapie post-mastectomie, le traitement néoadjuvant par trastuzumab, le traitement médical par létrozole chez la femme âgée, les limites de Adjuvant! Online appliqué aux femmes âgées et la place des cellules tumorales circulantes.*

*Mots clés : cancer du sein, radiothérapie, femmes âgées, cellules tumorales circulantes*

- 1 - Hôpital Tenon - AP-HP - Institut universitaire de cancérologie - Université Pierre et Marie Curie Paris 6 - UMRS 938 - 4 rue de la Chine - 75020 Paris  
a - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction humaine  
b - Service de radiologie

\* Correspondance : emile.darai@tnn.aphp.fr

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

Plus de 10 000 articles concernant le cancer du sein sont annuellement publiés. De ce fait, il apparaît illusoire en un texte limité à quelques pages de résumer l'exhaustivité des avancées dans le domaine de la cancérologie mammaire sur l'année 2014. Ces actualités sont le reflet des réflexions des co-auteurs ayant pour but, par une sélection forcément sujette à caution, de présenter les thématiques qui sont sources de débats ou qui seraient susceptibles de modifier la stratégie diagnostique et/ou thérapeutique dans un futur proche. Nous aborderons tout d'abord l'évolution de la survie par cancer en Europe puis les nouveautés en chirurgie, en radiothérapie, en oncologie médicale, et enfin les perspectives de recherches innovantes.

### **I. SURVIE APRÈS CANCER DU SEIN EN EUROPE DE 1999-2007 EN FONCTION DES PAYS ET DE L'ÂGE DES PATIENTES (EUROCARE)**

La survie après cancer est la mesure clé de l'efficacité des systèmes de soins de santé. *Eurocare* [1] est la plus grande étude coopérative de l'analyse de survie après cancer en Europe. Avant d'analyser les résultats, il faut souligner la faiblesse des données émanant de la population française. *Eurocare* a montré les différences persistantes entre les pays pour la survie après cancer, avec toutefois une amélioration globale de la survie.

Des changements importants du diagnostic de cancer du sein, du traitement et de la réhabilitation ont eu lieu au début des années 2000.

De ce fait, le but de cette nouvelle étude *Eurocare-5* était d'évaluer leur effet sur la survie dans 29 pays européens. Pour cette étude observationnelle rétrospective, les données de 107 registres de cancer colligeant plus de 10 millions de patients atteints de cancer diagnostiqués entre 2007 et suivis jusqu'en 2008 ont été analysés. Pour les patients diagnostiqués entre 2000 et 2007, la survie à 5 ans a été calculée pour 46 cancers pondérés selon l'âge, les périodes de traitement (1999-2001, 2002-2004, 2005-2007) et le pays.

La survie à 5 ans a augmenté de façon constante pour toutes les régions européennes. Les plus grandes augmentations de survie pour les périodes 1999-2001 et 2005-2007 concernaient le cancer de la prostate, les lymphomes non hodgkiniens, et le cancer du rectum. La survie en Europe orientale était généralement plus faible et en dessous de la moyenne européenne. La survie était plus élevée pour le nord, le centre et le sud de l'Europe. La survie au Royaume-Uni et en Irlande était intermédiaire pour le cancer rectal, le cancer du sein, le cancer de la prostate, le mélanome, et le lymphome non hodgkinien, mais faible pour les cancers du rein, de l'estomac, des ovaires, du côlon, et du poumon. Concernant le cancer du sein, une augmentation significative de la survie est notée dans toute l'Europe probablement du fait de l'amélioration du dépistage. Cependant, cette étude n'a pas permis d'évaluer l'impact des différents systèmes de santé sur la survie des patientes.

## II. ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CANCERS DU SEIN

Nous avons voulu aborder des sujets discutés en réunion de concertation multidisciplinaire.

### II.1. Existe-t-il une indication à la mastectomie prophylactique controlatérale après cancer unilatéral du sein ?

Fayanju *et coll.* [2], constatant l'augmentation des indications de mastectomie prophylactique controlatérale (MPC) chez les patientes ayant un cancer du sein unilatéral, ont voulu évaluer par une méta-analyse l'intérêt de cette stratégie thérapeutique. Sur les 93 études examinées, 14 ont été incluses dans la méta-analyse. Par rapport aux

patientes n'ayant pas eu de mastectomie prophylactique controlatérale, celles ayant eu une MPC avaient des taux plus élevés de survie globale (OS ; RR = 1,09 (IC à 95 % : 1,06-1,11)) et des taux plus bas de mortalité par cancer du sein (RR = 0,69 (IC à 95 % : 0,56-0,85)), mais n'avaient pas de diminution du risque absolu de cancer métachrone controlatéral. Parmi les patientes ayant un risque familial élevé (antécédents familiaux de cancer du sein) et/ou un risque génétique (mutation du gène BRCA), à la fois les risques relatifs et absolus de cancer métachrone controlatéral étaient significativement diminués chez les bénéficiaires de MPC [RR = 0,04 (95 % CI : 0,02-0,09) ; RD = - 24,0 % (IC à 95 % : - 35,6 %, - 12,4 %)], mais sans amélioration de la survie globale. La conclusion des auteurs était que la MPC était associée à une diminution de l'incidence de cancer métachrone controlatéral sans amélioration de la survie chez les patientes ayant des facteurs de risque génétique ou familial. Par contre pour les patientes ayant un cancer unilatéral du sein sans facteur de risque familial ou génétique, la MPC ne doit pas être proposée.

## II.2. Mastectomie prophylactique avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire

La mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) dans la prise en charge du cancer du sein est controversée. Les risques oncologiques ainsi que les risques de complications sont aux premiers plans. Feron *et coll.* [3] ont effectué une revue de la littérature de 30 études évaluant l'incidence d'une atteinte de la PAM dans le cancer du sein. Le taux global d'atteinte de la PAM était de 11,5 %. Les caractéristiques associées à un envahissement de la PAM sont à une distance tumeur-mamelon < 2 cm, le grade élevé, l'atteinte métastatique ganglionnaire, la présence d'embolies, une surexpression d'HER2, l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, une taille tumorale > 5 cm, une localisation rétro-aréolaire et les lésions multicentriques. Le taux de récurrence après mastectomie avec conservation de la PAM était de 0,9 % au niveau de la PAM et de 4,2 % au niveau de l'étui cutané. Les taux de nécroses partielle et totale de la PAM sont respectivement de 2,9 % et 6,3 %. La mastectomie avec conservation de la PAM semble selon les auteurs une option pour des lésions uni- ou multicentriques bien circonscrites à plus de 2 cm de la PAM, de grade 1 ou 2, HER2 négatif, sans embolie ni atteinte ganglionnaire.

### II.3. Nouvelles techniques du ganglion sentinelle dans le cancer du sein

La technique de référence pour la biopsie du ganglion sentinelle dans le cancer du sein reste l'utilisation combinée d'un radio-isotope et l'injection de bleu patenté. Cette technique est préconisée chez des patientes ayant une tumeur unifocale de moins de 5 cm, des tumeurs multifocales de proximité et pour les carcinomes canauxaires *in situ* devant bénéficier soit d'une oncoplastie, soit d'une mastectomie avec reconstruction immédiate.

Ahmed *et coll.* [4] ont rapporté que la technique combinée de détection du ganglion sentinelle serait limitée à seulement 60 % des patients éligibles dans les pays développés et est négligeable dans les pays en voie de développement, principalement du fait de la non-accessibilité à un service de médecine nucléaire et au coût de la technique. De ce fait, ces auteurs ont tenté d'évaluer les alternatives à la technique combinée de la biopsie du ganglion sentinelle en analysant les données concernant la détection du ganglion sentinelle utilisant la fluorescence au vert d'indocyanine, l'échographie de contraste améliorée en utilisant des micro-bulles, et les nanoparticules d'oxyde de fer super-paramagnétiques. Les auteurs concluaient que ces nouvelles techniques ont un potentiel clinique mais donnent des niveaux élevés de résultats faussement négatifs. Aucune étude comparative n'est actuellement disponible comparant ces alternatives à la technique combinée. La technique combinée reste en pratique la technique de référence.

### II.4. Profil génomique des cancers du sein inflammatoires

Le pronostic moins favorable du cancer du sein inflammatoire par rapport au cancer du sein non inflammatoire est reconnu depuis de nombreuses décennies et ce critère est pris en compte dans la classification FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) et TNM (*Tumor Node Metastase*) du sein. Le cancer du sein inflammatoire est également reconnu comme étant une indication de chimiothérapie néoadjuvante du fait de son risque métastatique élevé. Cependant, peu de données sur le profil génomique des cancers du sein inflammatoires par rapport au cancer du sein non inflammatoire sont actuellement disponibles. Bertucci *et coll.* [5] ont fait une revue de la littérature évaluant le profil moléculaire spécifique du cancer du sein inflammatoire. Le niveau moléculaire le plus exploré est celui des ARNm. Les autres niveaux (ADN, les mutations, la méthylation, miRNA) ont

été explorés sur des petites séries alors que la protéomique n'a été appliquée qu'à des lignées cellulaires de cancer inflammatoire. À ce jour, les différences observées entre le cancer non inflammatoire et inflammatoire primaire du sein semblent plutôt subtiles, et n'ont pas encore abouti à des recommandations cliniques spécifiques pour les patientes. Cependant, cette revue de la littérature souligne la sous-expression dans le cancer du sein inflammatoire des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ainsi que de P53 et du TGF $\beta$ . Inversement, une surexpression de HER2, VEGF, RAS, INF $\alpha$ , INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , CTNB et MYC a été retrouvée. Ces constatations expliquent le caractère péjoratif du pronostic des cancers inflammatoires du sein et permettent d'envisager des thérapeutiques ciblées permettant d'améliorer la survie de ces patientes.

## II.5. Impact du mode d'anesthésie sur l'activité des cellules NK

Les modèles animaux et des données cliniques rétrospectives suggèrent que certaines techniques d'anesthésie pourraient atténuer l'immunosuppression et impacter sur le risque de métastase du cancer après chirurgie. Les cellules (NK) T sont une composante essentielle de la lutte anti-tumorale immunitaire. Buckley *et coll.* [6] ont étudié l'effet de sérum de femmes qui ont eu une chirurgie pour cancer du sein en comparant un bloc de propofol-paravertébral (PPA) ou sévoflurane opioïde (GA) sur la fonction des cellules NK et la cytotoxicité du sérum sur une culture cellulaire d'une lignée tumorale de cancer du sein RE et RP positives (HCC 1 500). Cette étude préliminaire a démontré que le sérum de sujets PPA n'a pas modifié l'expression des cellules NK et la sécrétion de cytokines. Le sérum de sujets GA a une activité réduite des cellules NK suggérant l'effet délétère du mode d'anesthésie sur l'immunité postopératoire.

## III. ACTUALITÉS EN RADIOTHÉRAPIE

### III.1. Intérêt de la radiothérapie adjuvante post-mastectomie en fonction du nombre de ganglions métastatiques

EBCTCG (*Collaborative Group Early Breast Cancer Trialists*) [7] a démontré que la radiothérapie post-mastectomie réduisait les risques de

mortalité par cancer du sein en récurrence et pour les femmes ayant une maladie ganglionnaire évoluée ( $\geq 4$  ganglions métastatiques). Cependant, l'avantage de la radiothérapie post-mastectomie pour les patientes ayant de un à trois ganglions positifs restait incertain.

L'effet de la radiothérapie après mastectomie et curage sur la récurrence à 10 ans et sur la mortalité par cancer du sein à 20 ans a été évalué dans une méta-analyse récente de 8 135 femmes incluses dans 22 essais randomisés. La méta-analyse a analysé les résultats de 3 786 patientes ayant eu un curage axillaire de niveau II et ayant zéro, un à trois, ou quatre et plus de ganglions positifs. Pour les 700 femmes avec curage axillaire et sans métastase ganglionnaire, la radiothérapie n'a eu aucun effet significatif sur la récurrence locorégionale, la récurrence générale (taux rapport [RR], irradié *versus* pas, 1,06 ; 95 % CI 0,76-1,48,  $p > 0,1$ ), ou sur la mortalité (RR 1 du cancer du sein 18, 95 % CI 0,89-1,55,  $p > 0,1$ ). Pour les 1 314 patientes avec curage axillaire et de un à trois ganglions positifs, la radiothérapie réduit le risque de récurrence locorégionale ( $p < 0,00001$ ), la récurrence générale (RR 0,68 ; 95 % CI 0,57-0,82,  $2p = 0,00006$ ), et la mortalité par cancer du sein (RR 0,80, 95 % CI 0,67-0,95,  $2p = 0,01$ ). Y compris pour les 1 133 patientes en progression pour lesquelles une thérapie systémique (cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracil, ou le tamoxifène) a été donnée, la radiothérapie a réduit de nouveau le risque de récurrence locorégionale ( $p < 0,00001$ ), la récurrence générale (RR 0,67 ; 95 % CI 0,55-0,82,  $p = 0,00009$ ), et la mortalité par cancer du sein (RR 0,78 ; 95 % CI 0,64-0,94,  $p = 0,01$ ). Pour 1 772 femmes avec curage axillaire et ayant quatre ou plus de ganglions positifs, la radiothérapie réduit le risque de récurrence locorégionale ( $p < 0,00001$ ), la récurrence générale (RR 0,79 ; 95 % CI 0,69-0,90,  $p = 0,0003$ ), et la mortalité par cancer du sein (RR 0,87 ; 95 % CI 0,77-0,99,  $p = 0,04$ ).

Les résultats de cette méta-analyse confirment la stratégie thérapeutique qui était déjà prônée par de nombreux radiothérapeutes en France consistant en l'irradiation post-mastectomie pour les patientes ayant des métastases ganglionnaires. Concernant la présence d'une micrométastase sur un seul ganglion, il ne semble pas exister de bénéfice à la radiothérapie post-mastectomie.

### **III.2. Intérêt de la radiothérapie pour les carcinomes canauxiers *in situ***

Dans une nouvelle revue de la littérature sur l'intérêt de la radiothérapie pour le carcinome canalaire *in situ* (CCIS), Cutuli *et coll.* [8]



ont essayé d'apporter des arguments en faveur de la radiothérapie. Bien que le CCIS soit une maladie de bon pronostic pour laquelle une désescalade thérapeutique est préconisée, le CCIS est associé à une augmentation significative de la mortalité à long terme en cas de récurrence locale invasive. La publication des données de quatre essais randomisés montrant l'avantage de la radiothérapie n'a pas empêché la poursuite des débats sur les avantages et les inconvénients de la radiothérapie postopératoire. Nous présentons les résultats de ces quatre essais démontrant la diminution du risque de récurrence associée à la radiothérapie. Nous rappellerons également que ces études ne prennent pas en compte les caractéristiques biologiques des CCIS qui devraient être systématiquement demandées à nos pathologistes telles que l'expression des récepteurs hormonaux ainsi que la prolifération cellulaire évaluée par l'expression du Ki67. En effet, nous avons lors de la session de 2013 consacrée au CCIS démontré que la population de CCIS était hétérogène et qu'à ce titre, le risque de récurrence était dépendant des caractéristiques biologiques. La population de patientes ayant un CCIS avec une expression forte des récepteurs hormonaux et une prolifération faible correspondait à celle pour laquelle pouvait se discuter l'intérêt de la radiothérapie, à condition d'y adjoindre une thérapeutique anti-hormonale dont le bénéfice n'est pas exclusivement observé sur le sein atteint du CCIS mais également sur le sein controlatéral.

## IV. ACTUALITÉ EN ONCOLOGIE MÉDICALE

### IV.1. Actualisation des recommandations de l'ASCO pour le traitement anti-hormonal

Burstein *et coll.* [9] ont publié les nouvelles recommandations du traitement anti-hormonal. Cette mise à jour des recommandations prend en compte les données nouvelles sur la durée du traitement par le tamoxifène dont 5 études de traitement par tamoxifène au-delà de 5 ans. Les deux plus grandes études avec un suivi plus long montraient un avantage en survie pour les patientes ayant 10 ans de tamoxifène. Les recommandations précédentes de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) préconisaient, pour les patientes ayant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs, 5 ans de tamoxifène en préménopause et un minimum de 5 ans d'anti-aromatase en post-

ménopause. Si les femmes en préménopause ont reçu 5 ans de tamoxifène adjuvant, il faut leur proposer une durée de 10 ans de tamoxifène. Si les femmes sont ménopausées et ont reçu 5 ans de tamoxifène adjuvant, il faut proposer soit de continuer le tamoxifène ou de passer à un inhibiteur de l'aromatase pour un traitement global de 10 ans.

## IV.2. Résultats de l'essai CALOR

L'essai CALOR (*Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer*) [10] avait pour but d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez des patientes présentant une récurrence locale isolée d'un cancer du sein unilatéral dont l'exérèse a pu être faite avec des marges négatives. Les patientes ont été randomisées chimiothérapie (4 cycles) *versus* pas de chimiothérapie. Quarante-cinq patientes ont eu une chimiothérapie et 77 n'ont pas eu de chimiothérapie. Après un suivi médian de 4,9 années, 24 (28 %) des patientes n'ont pas récidivé dans le groupe chimiothérapie *versus* 34 (44 %) dans le groupe sans chimiothérapie. La survie sans récurrence à 5 ans était de 69 % (IC à 95 % 56-79) dans le groupe chimiothérapie *versus* 57 % (44-67) dans le groupe sans chimiothérapie (0,59 [95 % CI 0,35-0,99] ;  $p = 0,046$ ). La chimiothérapie adjuvante a été de façon significative plus efficace pour les femmes ayant des récepteurs aux œstrogènes négatifs. Sur les 81 patientes ayant reçu une chimiothérapie, 12 (15 %) ont eu des effets indésirables graves. Malgré ce taux de complications, les auteurs soulignent le bénéfice de la chimiothérapie.

## IV.3. Traitement néoadjuvant avec trastuzumab chez les patientes ayant une tumeur HER2 positive (essai NOAH)

Dans un essai de phase 3 (NOAH), Gianni *et coll.* [11] ont rapporté l'impact du traitement néoadjuvant par Herceptin (trastuzumab) chez les femmes ayant un cancer du sein HER2-positif localement avancé ou inflammatoire. Le trastuzumab en néoadjuvant améliorerait de façon significative le taux de réponse pathologique complète et la survie sans récurrence. Les auteurs ont rapporté les résultats à long terme de l'essai NOAH. Entre juin 2002 et décembre 2005, 235 patientes avec un cancer du sein HER2-positif ont été incluses dans l'essai dont 118 traitées par chimiothérapie seule et 117 par chimiothérapie et trastuzumab. Un groupe contrôle de 99 patientes ayant un cancer du sein HER2

négatif a servi de groupe témoin. Après un suivi médian de 5,4 années, la survie sans récurrence à 5 ans était de 58 % (IC à 95 % 48-66) chez les patientes du groupe trastuzumab et 43 % (34-52) dans le groupe chimiothérapie. La survie sans récurrence était associée à une réponse pathologique complète chez les patientes recevant le trastuzumab. Parmi les 68 patientes avec une réponse pathologique complète (respectivement 45 et 23 dans le groupe trastuzumab et le groupe chimiothérapie seule), le HR pour la survie sans récurrence était en faveur du groupe trastuzumab (0,29 (95 % CI 0,11-0,78)). Au cours du suivi, seulement quatre événements indésirables cardiovasculaires ont été observés. Les auteurs concluaient à l'efficacité du traitement néoadjuvant par trastuzumab chez les patientes ayant un cancer du sein de stade avancé ou inflammatoire HER2-positif.

#### **IV.4. Réponse clinique au létrozole chez les patientes âgées : rôle possible de p53**

Le traitement par tamoxifène a été largement utilisé pour traiter les femmes âgées ayant un cancer du sein ER-positif soit ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie, soit refusant une chirurgie. Le traitement par anti-aromatase en adjuvant est le traitement de référence chez les patientes ménopausées ayant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs. Cependant, les données sont limitées sur l'intérêt du létrozole chez des patientes ménopausées refusant la chirurgie.

Garimella *et coll.* [12] ont effectué une étude retrospective évaluant l'intérêt du létrozole comme traitement unique d'un cancer du sein chez 45 femmes âgées de plus de 70 ans.

L'âge moyen des 45 patientes était de 87 ans (extrêmes 70-101). Le bénéfice clinique a été observé chez 60 % des patientes. La médiane de survie sans progression était de 53 mois (95 % IC : 4-72). L'expression positive de p53 a été associée à une amélioration de survie sans progression.

#### **IV.5. *Adjuvant! Online* : limites chez la femme âgée**

*Adjuvant! Online* est un outil de prédiction pouvant être utilisé pour faciliter la prise de décision clinique chez les patientes ayant un cancer du sein développé dans une population de patientes âgées de moins de 69 ans. Cependant, la validité de *Adjuvant! Online* est controversée chez les patientes âgées. De Glas *et coll.* [13] ont évalué si ce modèle de

prédiction avait une pertinence suffisante chez les femmes âgées, en utilisant la cohorte FOCUS composée de patientes de plus de 65 ans diagnostiquées avec un cancer du sein invasif ou *in situ* entre janvier 1997 et décembre 2004 dans la partie sud-ouest des Pays-Bas. La conclusion des auteurs après analyse de 2 012 patientes dont l'âge médian était de 74 ans (IQR 69-79) est que 904 (45 %) des 2 012 patientes sont décédées au cours du suivi et 326 (16 %) des patientes ont présenté une rechute. Le suivi médian et la médiane de survie globale étaient de 9 ans (IQR 7,4-10,7), et 6,6 ans (4,4-6,6) pour les patientes sans récurrence. Deux modèles ont été étudiés pour évaluer la pertinence d'*Adjuvant! Online*. Un des 2 modèles surestimait la survie globale à 10 ans et le taux de récurrence à 10 ans alors que le deuxième modèle sous-estimait ces deux paramètres. La conclusion des auteurs était que *Adjuvant! Online* ne permettait pas de prédire avec exactitude la survie globale et la récurrence chez les patientes âgées.

#### IV.6. Cellules tumorales circulantes

Bidard *et coll.* [14] ont cherché à évaluer l'intérêt de la quantification des cellules tumorales circulantes (CTC) chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique. Dix-sept centres ont participé à cette étude colligeant 1 944 patientes dont 911 patientes (46 %) pour lesquelles le taux de CTC était connu. Un taux initial de CTC > 5/7,5 ml était associé à une diminution de la survie sans progression (hazard ratio [HR] 1,92 ; IC 95 % 1,73-2,14,  $p < 0,0001$ ) et de la survie globale (HR 2,78 ; 95 % CI 2,42-3,19,  $p < 0,0001$ ) par rapport aux patientes ayant un taux de CTC < 5/7,5 ml au départ. L'augmentation du nombre de CCT au début du traitement ajusté en fonction du taux de CTC initial était associée à une diminution de la survie sans progression (HR 1,85 ; IC à 95 % 1,48-2,32,  $p < 0,0001$ ) et de la survie globale (HR 2,26 ; IC 95 % 1,68-3,03). Les auteurs ont évalué également la relation du taux de CTC après 6 à 8 cycles de traitement sur la survie. La conclusion des auteurs était que l'adjonction du taux de CTC aux modèles clinico-pathologiques améliorait leur pertinence.

Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont présentes à de faibles concentrations dans le sang périphérique de patientes ayant des tumeurs solides. Il a été proposé que l'isolement, la culture *ex vivo*, et la caractérisation des CTC pourraient être l'occasion de suivre de façon non invasive l'évolution de la réponse aux drogues. Nous avons déjà évoqué l'intérêt de l'établissement d'un chimiogramme à partir d'une culture de tissu tumoral. Cette option a déjà été testée mais présente

comme difficulté d'une part la culture des cellules tumorales, et d'autre part les délais longs pour obtenir un chimiogramme. La culture de CTC serait plus simple et permettrait d'obtenir plus rapidement un chimiogramme [15].

## Bibliographie

- [1] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling A, Berrino F, Capocaccia R, and the EURO CARE-5 Working Group\*. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
- [2] Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014 Jun 19;DIO 24950272.
- [3] Feron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchette V, Guillot E, Reyat F. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Ann Chir Plast Esthet* 2014 Oct;59(5):333-43.
- [4] Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):e351-62.
- [5] Bertucci F, Finetti P, Vermeulen P, Van Dam P, Dirix L, Birnbaum D, Viens P, Van Laere S. Genomic profiling of inflammatory breast cancer: a review. *Breast* 2014 Oct;23(5): 538-545.
- [6] Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth* 2014 Jul;113(1): i56-62.
- [7] EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35.
- [8] Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014 Jul;112 (1):1-8.
- [9] Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone

receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014 Jul 20;32(21):2255-69.

[10] Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Ling I, Robidoux A, Martin M, Nortier JW, Paterson AH, Rimawi MF, Caada JM, Thirlimann B, Murray E, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Rastogi P, Wolmark N, Wapnir IL; CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014 Feb;15(2):156-63.

[11] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Magazzu D, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014 May;15(6):640-7.

[12] Garimella V, Hussain T, Agarwal V, Radhakrishna S, Fox JN, Kneeshaw PJ, Long ED, Mahapatra TK, McManus PL, Lind MJ, Drew PJ, Cawkwell L. Clinical response to primary letrozole therapy in elderly patients with early breast cancer: possible role for p53 as a biomarker. *Int J Surg* 2014;12(8):821-6.

[13] De Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG, Bastiaannet E, de Craen AJ, Kroep JR, Putter H, Stiggelbout AM, Weijl NI, van de Velde CJ, Portielje JE, Liefers GJ. Validity of *Adjuvant!* Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 Jun;15(7):722-9.

[14] Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nolé F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, Grisanti S, Generali D, Garcia-Saenz JA, Stebbing J, Caldas C, Gazzaniga P, Manso L, Zamarchi R, de Lascoiti AF, De Mattos-Arruda L, Ignatiadis M, Lebofsky R, van Laere SJ, Meier-Stiegen F, Sandri MT, Vidal-Martinez J, Politaki E, Consoli F, Bottini A, Diaz-Rubio E, Krell J, Dawson SJ, Raimondi C, Rutten A, Janni W, Munzone E, Caraana V, Agelaki S, Almici C, Dirix L, Solomayer EF, Zorzino L, Johannes H, Reis-Filho JS, Pantel K, Pierga JY, Michiels S. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):406-14.

[15] Yu M, Bardia A, Aceto N, Bersani F, Madden MW, Donaldson MC, Desai R, Zhu H, Comaills V, Zheng Z, Wittner BS, Stojanov P, Brachtel E, Sgroi D, Kapur R, Shioda T, Ting DT, Ramaswamy S, Getz G, Iafrate AJ, Benes C, Toner M, Maheswaran S, Haber DA. Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility. *Science* 2014 Jul 11;345(6193):216-20.