

Cancer du sein : place du traitement néoadjuvant

Neoadjuvant therapy in breast cancer

G. Ena

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme

RESUME

Le traitement néoadjuvant fait partie de la prise en charge standard du cancer du sein inflammatoire et localement avancé. Il peut également être appliqué aux patientes présentant une néoplasie mammaire opérable afin de réduire la taille tumorale et de faciliter ainsi la réalisation d'une chirurgie mammaire conservatrice. Aucune différence significative en termes de survie globale et de survie sans rechute n'est démontrée entre l'administration néoadjuvante ou post-opératoire du traitement systémique. Il existe néanmoins une corrélation significative entre la réponse pathologique complète (pCR) après chimiothérapie préopératoire et la survie globale, faisant de la pCR un facteur pronostique important. Initialement réservé à la chimiothérapie, le traitement préopératoire est actuellement étendu à l'hormonothérapie pour les tumeurs exprimant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone et aux thérapies ciblées telles que le trastuzumab en cas de surexpression du récepteur HER2. L'approche néoadjuvante du cancer du sein accélérera probablement la compréhension de la biologie de la néoplasie mammaire et le transfert rapide des résultats scientifiques en clinique. Nous passerons en revue la place du traitement préopératoire dans la prise en charge du cancer du sein.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 243-6

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment is the standard therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer but is also applied in patients with primary operable breast cancer to facilitate breast-conserving surgery. Disease-free survival and overall survival are equivalent between patients treated with preoperative chemotherapy and patient receiving the same regimen post-operatively. Nevertheless, pathologic complete response can be a predictive indicator of long-term outcomes. Initially encompassing chemotherapy, it is actually extended to hormoneotherapy for hormoneoresponsive tumor and to targeted therapy such as trastuzumab for the HER2 positive tumor. The neoadjuvant approach of breast cancer will provide better understanding of breast cancer biology and promote translational research. In this paper, a review of the role of preoperative treatment in the management of breast cancer disease is discussed.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 243-6

Key words : neoadjuvant therapy, breast cancer

INTRODUCTION

Le traitement systémique néoadjuvant prend actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge des néoplasies mammaires. Initialement réservé à la chimiothérapie, le traitement préopératoire est actuellement étendu à l'hormonothérapie pour les tumeurs exprimant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone et aux

thérapies ciblées telles que le trastuzumab en cas de surexpression du récepteur HER2^{1,2}.

La chimiothérapie néoadjuvante a montré son efficacité dans la prise en charge du cancer du sein inflammatoire en augmentant considérablement le taux de survie de ces patientes³. Elle a ensuite permis une réduction du taux de mastectomie en cas de néoplasie mammaire localement avancée. Le traitement

néoadjuvant a également l'avantage de vérifier *in vivo* la sensibilité tumorale au traitement^{4,5}.

Nous développerons le rôle du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du cancer du sein inflammatoire et du cancer du sein localement avancé et la place de l'hormonothérapie néoadjuvante ou du traitement ciblé préopératoire.

CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE POUR LES NEOPLASIES MAMMAIRES INFLAMMATOIRES OU LOCALEMENT AVANCEES (INOPERABLES)

Le cancer du sein inflammatoire est une forme rare et agressive de cancer du sein représentant 1 à 6 % de toutes les néoplasies mammaires. Il est caractérisé par le développement rapide d'un érythème et d'un œdème de type peau d'orange sur au moins un tiers de la surface mammaire associé ou non à une masse tumorale.

Le traitement chirurgical seul apporte un contrôle local et un taux de survie médiocre (taux de survie globale à 5 ans inférieur à 5 %)⁶. La chimiothérapie néoadjuvante facilite l'acte chirurgical en réduisant la taille tumorale mais elle permet également de traiter précocement les micrométastases systémiques dans cette forme agressive de cancer du sein. Ainsi, la combinaison de la chimiothérapie préopératoire, de la chirurgie et de la radiothérapie adjuvante a permis d'améliorer le pronostic de ces patientes. Perez *et al.* ont démontré des taux de survie sans rechute à 5 ans de 40 % pour les patientes traitées par cette approche multimodale, de 24 % pour celles traitées par chirurgie et radiothérapie et de 6 % pour celles bénéficiant d'une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie³. La réponse à la chimiothérapie préopératoire est un marqueur pronostique important. Il a, en effet, été démontré que les patientes ayant une réponse pathologique complète (pCR) présentaient des taux de survie globale et de survie sans rechute significativement améliorés⁷. La réponse pathologique complète est définie par l'absence de lésion invasive résiduelle après le traitement.

Aucune étude randomisée n'a comparé l'administration de la chimiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie adjuvante en raison du caractère réputé inopérable de la tumeur avant le traitement systémique.

CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE POUR LES NEOPLASIES MAMMAIRES LOCALEMENT AVANCEES (OPERABLES)

Des études *in vitro* ont indiqué que la chimiothérapie préopératoire pourrait améliorer la survie des patientes en traitant précocement les micrométastases, en réduisant la dissémination tumorale microscopique se produisant lors de la résection chirurgicale et en prévenant l'accélération de la croissance tumorale au niveau des micrométastases après la résection de la tumeur initiale⁸.

La chimiothérapie néoadjuvante a donc été étendue aux cancers du sein opérables afin d'obtenir un impact en termes de survie. L'étude NSABP-B 18 (étude randomisée contrôlée comparant l'utilisation de doxorubicine-cyclophosphamide (AC) en néoadjuvant ou en adjuvant) a cependant démontré l'absence de différence significative en termes de survie globale et de survie sans rechute dans les deux groupes⁵. Néanmoins, il existe une corrélation significative entre la réponse pathologique complète après chimiothérapie préopératoire et la survie globale, faisant de la pCR un facteur pronostique important. Un doublement du taux de pCR (25,6 % dans le groupe AC-T (taxanes) *versus* 13,7 % dans le groupe AC) a été obtenu grâce à la combinaison d'un taxane au AC en préopératoire dans l'étude NSABP-B27⁴. Ces deux études randomisées majeures ont permis d'étayer le rôle du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du cancer du sein d'emblée opérable.

L'administration préopératoire du traitement systémique permet de surcroît une évaluation *in vivo* de la sensibilité au traitement et l'arrêt ou la modification précoce d'un traitement inefficace. Cependant, aucune donnée scientifique n'est actuellement disponible afin de guider le clinicien dans son choix thérapeutique en phase adjuvante en cas de persistance de tissu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante.

Toutes les études ont démontré une augmentation significative du taux de chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie) après chimiothérapie préopératoire grâce à la diminution de la taille tumorale. La réduction tumorale peut se voir soit de manière concentrique soit en nid d'abeille. Même en cas de réponse clinique et radiologique complète, l'acte chirurgical reste indispensable. Le placement d'un clip métallique au sein de la tumeur est recommandé afin de faciliter la résection adéquate en cas de réponse complète. La technique du ganglion sentinelle est, par contre, encore controversée⁹. L'évaluation de la réponse au traitement est effectuée grâce à la réalisation d'une résonance magnétique mammaire (IRM) avant et pendant le traitement. L'IRM mammaire est, en effet, plus spécifique que le Pet-scan afin de détecter une pCR (respectivement 95,6 % et 62,5 %)¹⁰.

HORMONOTHERAPIE NEOADJUVANTE

L'utilisation de l'hormonothérapie néoadjuvante a été suggérée par les études démontrant l'efficacité du tamoxifène néoadjuvant chez les patientes âgées ne pouvant tolérer d'autres formes de traitement¹¹.

Différentes études randomisées ont, dès lors, étudié le rôle de l'hormonothérapie préopératoire chez des patientes postménopausées présentant une tumeur de grande taille et exprimant des récepteurs hormonaux (études Letrozole P024¹², IMPACT¹³ et PROACT¹⁴). Selon une méta-analyse publiée par Seo *et al.*, les inhibiteurs d'aromatase seraient plus efficaces que le tamoxifène en termes de réduction de la taille tumorale

et de réduction du taux de mastectomie¹.

En pratique, les patientes présentant une expression importante des récepteurs aux œstrogènes (score d'Allred \geq 6) sans surexpression de HER2 répondent le mieux à l'hormonothérapie préopératoire. La durée optimale du traitement n'a pas encore été définie. La durée de 3 à 4 mois proposée dans les études ci-dessus semble néanmoins suffisante pour augmenter le taux de conservation mammaire.

Contrairement à la chimiothérapie néoadjuvante, le taux de réponse pathologique complète après hormonothérapie est faible. Un score pronostique de réponse au traitement hormonal préopératoire est donc en cours d'évaluation (*Preoperative Endocrine Prognostic Index* (PEPI)). Celui-ci inclut 4 facteurs pronostiques : la taille tumorale pathologique, l'envahissement ganglionnaire, le taux d'un marqueur de prolifération cellulaire (Ki67) et le statut des récepteurs œstrogéniques (RO) sur pièce opératoire. Il a été démontré que les patientes ayant bénéficié d'une hormonothérapie néoadjuvante et présentant une taille tumorale sur pièce opératoire inférieure à 2 cm (T1), sans envahissement ganglionnaire (N0) et un PEPI score de 0 (Ki67 $<$ 2,7 % et persistance de RO), voient leur maladie contrôlée par un traitement hormonal seul. La chimiothérapie pourrait ainsi être évitée dans ce groupe de patientes¹⁵. Par contre, la persistance d'un indice de prolifération Ki67 élevé lors d'une biopsie effectuée après 2 à 4 semaines d'hormonothérapie fait considérer la tumeur comme hormonorésistante et les patientes sont redirigées vers une chimiothérapie néoadjuvante ou une chirurgie première. L'étude ACOSOG trial Z1031 étudie ce schéma thérapeutique et son impact en termes de survie.

THERAPIE CIBLEE NEOADJUVANTE

L'amplification du récepteur HER2/neu (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) présente dans 15 à 25 % des tumeurs mammaires est un marqueur d'agressivité tumorale. Le trastuzumab, anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la partie extracellulaire du récepteur transmembranaire HER2, est actuellement le traitement standard des tumeurs surexprimant HER2 en combinaison à la chimiothérapie en phase adjuvante. Il a permis une réduction d'environ 50 % en termes de récurrence, modifiant drastiquement l'évolution naturelle de ces tumeurs à haut potentiel métastatique¹⁶. Il fait également partie intégrante du traitement des tumeurs HER2 positives métastatiques.

Son utilisation en association avec la chimiothérapie en phase néoadjuvante a permis d'augmenter considérablement les taux de pCR (67 % de pCR *versus* 26 % dans le groupe contrôle)¹⁷. L'étude NOAH a, quant à elle, démontré une amélioration significative de la survie sans rechute à 3 ans dans le groupe recevant du trastuzumab en plus de la chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes (70,1 % *versus* 53,3 %, $P = 0,006$). La survie globale est également augmentée dans ce groupe mais de

manière non significative (85,3 % *versus* 80,4 %, $P = 0,18$). Le taux de pCR est de 43 % dans le groupe recevant du trastuzumab *versus* 22 % dans le groupe contrôle ($P = 0,0007$)².

Le rôle néoadjuvant du pertuzumab (anticorps monoclonal inhibant la dimérisation des récepteurs HER2) et du lapatinib (inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du récepteur HER2 et EGF (*Epidermal Growth Factor*)) est actuellement étudié dans les études Neo-ALTTO (paclitaxel néoadjuvant associé au trastuzumab ou au lapatinib ou aux deux thérapies ciblées)¹⁸ et NeoSphere (docetaxel néoadjuvant associé au trastuzumab ou au pertuzumab ou aux deux thérapies ciblées *versus* le trastuzumab associé au pertuzumab sans docetaxel)¹⁹. L'association de deux thérapies ciblées néoadjuvantes dans ces deux études permet d'augmenter significativement le taux de pCR par rapport à l'utilisation d'une seule thérapie ciblée. L'étude NeoSphere permet également de mettre en évidence une pCR de 16,9 % dans le groupe de patientes recevant uniquement du pertuzumab et du trastuzumab néoadjuvants sans chimiothérapie associée. Le défi est actuellement d'identifier les caractéristiques de ces patientes qui pourraient dans le futur bénéficier d'un traitement ciblé isolé sans chimiothérapie.

CONCLUSION

La chimiothérapie néoadjuvante est actuellement largement reconnue dans la prise en charge du cancer inflammatoire et localement avancé. Elle permet une évaluation *in vivo* de la réponse tumorale et une augmentation du taux de conservation mammaire par réduction de la taille tumorale. Ces résultats sont, de plus, obtenus sans mettre en péril le pronostic du patient. La réponse pathologique complète, facteur pronostique de la survie globale et de la survie sans rechute, est l'élément principal permettant d'examiner l'efficacité de nouveaux agents thérapeutiques.

L'hormonothérapie néoadjuvante émerge actuellement comme une alternative thérapeutique pour certaines patientes postménopausées présentant une tumeur hormonosensible. Les études futures nous permettront d'identifier les patientes pouvant éviter la chimiothérapie et de développer des traitements plus efficaces pour les tumeurs hormonorésistantes. Les thérapies ciblées préopératoires permettent, quant à elles, une majoration significative du taux de réponse pathologique complète.

Le traitement néoadjuvant facilite la recherche translationnelle en donnant l'opportunité de réaliser des biopsies tumorales avant, pendant et après le traitement et en permettant d'étudier la corrélation des changements biologiques avec la réponse tumorale au traitement. Contrairement à l'étude de nouveaux traitements en situation adjuvante qui demandent une longue période d'observation, le traitement préopératoire permet, grâce à l'étude de la pCR, une évaluation rapide de son impact en termes de survie.

Remerciements

L'auteur remercie les Drs C. Nouwynck, S. Romnée et V. Richard pour leurs conseils et corrections lors de la lecture de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 : 261-6
2. 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 : 377-84
3. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM *et al.* : Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994 ; 74 : 466-76.
4. 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. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2019-27
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B : Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 30 : 96-102
6. Kell MR, Morrow M : Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005 ; 22 : 67-73
7. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL *et al.* : Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 460-9
8. Fisher B, Saffer E, Rudock C, Coyle J, Gunduz N : Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 2002-4
9. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS : The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011 ; 104 : 97-103
10. Park JS, Moon WK, Lyou CY, Cho N, Kang KW, Chung JK : The assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy : comparison of magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Radiol* 2011 ; 52 : 21-8
11. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A : Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women : a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 ; 284 : 869-70
12. 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 : 1527-32
13. 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 : 5108-16
14. 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 : 2095-103
15. 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 : 1380-8
16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B *et al.* : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1659-72
17. 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 : 3676-85
18. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H *et al.* : Final Results of the NeoALTTO Trial (BIG01-06 / EGF106903) : A Phase III, randomized, open-label, neo-adjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium, 2010 : S3-3*
19. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H *et al.* : Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab : Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere). *San Antonio Breast Cancer Symposium, 2010 : S3-2*

Correspondance et tirés à part :

G. ENA
Hôpital Erasme
Service de Gynécologie-Obstétrique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : graziella.ena@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 28 avril 2011 ; accepté dans sa version définitive le 8 juillet 2011.