

Chimiothérapie néoadjuvante et cancer du sein : le point de vue du chirurgien

Neoadjuvant chemotherapy and breast cancer: the point of view of the surgeon

●● J.R. Garbay*

QUAND PROPOSER UNE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

La place de la chimiothérapie néoadjuvante a beaucoup évolué à partir des années 1980. Auparavant, ce traitement était proposé uniquement pour les tumeurs inflammatoires ou localement avancées, non opérables d'emblée.

Depuis une vingtaine d'années, il a été étendu aux tumeurs volumineuses, opérables d'emblée, mais nécessitant une mastectomie. Plusieurs études randomisées ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante avec la même chimiothérapie en postopératoire (1, 2). Elles ont toutes prouvé que la chimiothérapie néoadjuvante augmente le taux de traitement conservateur (60% à 70% de conservation), sans amélioration globale de la survie. Cependant, ces études ont aussi montré que la survie était très liée à la réponse tumorale : la disparition de toute tumeur (réponse pathologique complète [RPC]) est constamment liée à une nette amélioration de la survie (1).

En plus du bénéfice clinique d'augmentation sensible du taux de conservation mammaire, la chimiothérapie néoadjuvante permet d'étudier in vivo la sensibilité de la tumeur aux drogues utilisées, avec des résultats obtenus très rapidement. C'est pourquoi elle a connu un essor considérable ces dix dernières années ; le potentiel de découvertes ayant des implications cliniques importantes reste considérable, avec l'espoir de prescrire moins de chimiothérapie à l'avenir, mais de manière mieux ciblée.

Ainsi, les indications de ce traitement ont "glissé" vers des tumeurs de plus en plus petites, qui présentent des critères formels de chimiothérapie adjuvante (plus de 20 mm et RH- par exemple), même si elles sont accessibles à une chirurgie conservatrice d'emblée. Dans la mesure où la chimiothérapie est nécessaire, on la proposera de plus en plus souvent en premier, pour le plus grand bonheur des oncologues et des biologistes, à la recherche de facteurs prédictifs de chimiosensibilité. De plus, ces tumeurs de petite taille présentent un meilleur taux de réponses clinique et pathologique (3).

Il y a donc aujourd'hui trois grandes indications de chimiothérapie néoadjuvante :

- les tumeurs inflammatoires ou localement avancées, inopérables d'emblée ;
- les tumeurs opérables d'emblée mais volumineuses, non accessibles à un traitement conservateur ;
- les tumeurs plus petites, dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Mais il faut souligner que les difficultés chirurgicales s'accroissent avec le degré de réponse tumorale. Les taux de RPC sont à 15% environ avec les anthracyclines et presque 30% avec l'ajout des taxanes. Des études récentes avec le trastuzumab ont montré des taux de 65% de RPC pour les tumeurs surexprimant HER-2. Cette situation de plus en plus fréquente est certes très bénéfique pour la patiente, mais problématique pour le chirurgien, avec nécessité de mettre en place un repère avant la chimiothérapie néoadjuvante.

Enfin, les résultats esthétiques devraient être améliorés puisque l'exérèse devrait en principe être moins volumineuse qu'en cas de chimiothérapie adjuvante. Cependant, cet argument de bon sens a besoin d'être prouvé par des séries importantes avec évaluation esthétique rigoureuse, ce qui est toujours délicat à mener. En effet, la chirurgie d'exérèse d'un reliquat devenu infra-clinique, voire inexistant, est un geste nettement plus difficile que l'exérèse d'une tumeur palpable ; le chirurgien est gêné par l'absence de contrôle peropératoire, et souhaite limiter le plus possible son taux de réinterventions. Il n'est pas certain qu'il enlève moins de glande dans ce contexte...

En pratique

Toutes les patientes ayant les critères d'indication d'une chimiothérapie adjuvante ne doivent pas nécessairement recevoir cette chimiothérapie en première ligne.

Toutes les tumeurs ne sont pas également chimiosensibles. Le choix des drogues et la durée optimale sont détaillées dans un autre article du dossier (*voir page 6*). Une prise en charge pluridisciplinaire d'emblée permettra à chaque patiente de bénéficier des meilleures indications.

On retiendra que les tumeurs fortement RH+, ou de grade I et les carcinomes lobulaires infiltrants sont de mauvais réponders et donc de mauvaises indications.

Les tumeurs plurifocales dont l'étendue est trop importante ou celles associées à un foyer étendu de microcalcifications ne permettront pas de conservation mammaire. La chimiothérapie première peut être maintenue dans ces situations, mais la patiente devra être alors bien informée de la nécessité d'une mastectomie quelle que soit la réponse clinique, de façon à ne pas induire de faux espoirs.

L'ÉVALUATION PRÉOPÉRATOIRE DU RELIQUAT TUMORAL

En pratique, le problème quotidien dans la prise en charge de

* Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

ces patientes est surtout la qualité de l'évaluation pré- et peropératoire du reliquat tumoral, afin d'éviter des exérèses excessives en taille, tout en assurant un taux maximal d'exérèses in sano d'emblée afin de réintervenir le moins possible.

La difficulté est que la réduction tumorale n'est pas nécessairement centripète en monobloc, mais se manifeste parfois par une fragmentation du volume tumoral initial ; fragmentation variable en intensité et en topographie (figure).

Les lésions intracanalaires associées, lorsqu'elles existent, ne seront pas modifiées en règle générale par la chimiothérapie en raison de leur faible index mitotique, et nécessiteront une exérèse chirurgicale complète. Leur existence est prévisible en cas de foyer de microcalcifications ACR4 ou 5 associé à la tumeur. S'il est étendu (plus de 4 cm) on pourra d'emblée prévenir la patiente qu'une mastectomie sera de toute façon nécessaire.

Des moyens techniques radiologiques (repérage et radio de pièce), histologiques (examen extemporané) et une grande rigueur chirurgicale avec orientation claire d'une pièce opératoire non fragmentée sont les conditions nécessaires d'une prise en charge optimale.

En pratique, trois situations schématiques peuvent se rencontrer :

► **Absence de réponse ou réponse médiocre.** Si la situation carcinologique est préoccupante pour la patiente, elle est simple pour le chirurgien, qui fera selon les cas une mastectomie ou un traitement conservateur. Une bonne coordination avec l'équipe d'oncologie est nécessaire afin de ne pas perdre de temps et d'opérer rapidement en cas de non-efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante. L'oncoplastie a permis de reculer les limites du traitement conservateur, mais elle demande un chirurgien formé et n'est pas possible pour tous les seins. Schématiquement, elle est envisageable pour des seins suffisamment volumineux (taille 90 C et plus) et ptosés. En revanche, la topographie de l'exérèse n'est pas limitante. Les indications doivent toujours être bien réfléchies, car si une mastectomie devient finalement nécessaire au vu de l'histologie définitive, une reconstruction immédiate risque d'être bien plus difficile et risquée à réaliser, pouvant nécessiter l'apport d'un lambeau là où une simple prothèse aurait pu suffire. Le "plus" de l'oncoplastie peut devenir un réel handicap en cas de mastectomie secondaire avec reconstruction immédiate.

► **Excellente réponse avec disparition clinique et radiologique de la tumeur.** L'équipe d'oncologie, bien informée de la problématique chirurgicale, aura demandé à temps la pose d'un repère radio-opaque (un clip le plus souvent) au centre de la tumeur, sous guidage radiologique ou échographique, avant qu'elle n'ait totalement disparu (en règle générale, lorsque la taille descend en dessous de 2 cm). Ce sera un guide précieux pour le chirurgien. Une autre attitude est de mettre ce clip d'emblée, systématiquement lors de la biopsie diagnostique. Mais cela induit un taux important de pose de clips inutiles. L'attitude la plus logique est donc de faire ce repérage secondairement, à la demande, en cours de chimiothérapie ; mais cela demande une bonne information et organisation collégiale. Le chirurgien retirera la zone repérée en se guidant aussi sur l'imagerie initiale. Mais il est bien difficile de savoir com-

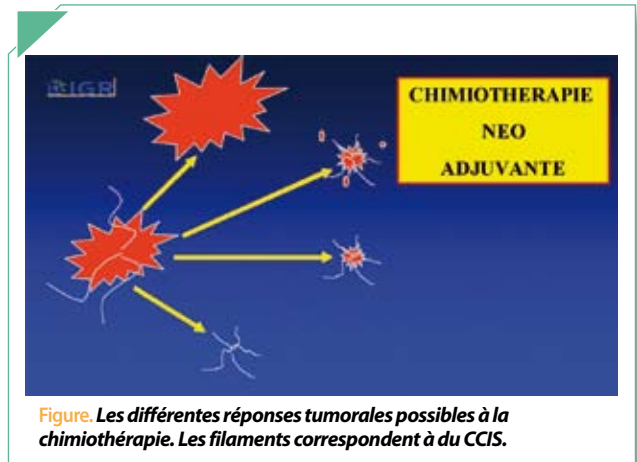


Figure. Les différentes réponses tumorales possibles à la chimiothérapie. Les filaments correspondent à du CCIS.

bien de glande mammaire doit être retiré. La radio de pièce peropératoire indiquera que "le clip est bien au centre de la pièce". Le contrôle pathologique indiquera un reliquat fibreux témoignant de la stérilisation de la tumeur, avec la cicatrice de la biopsie initiale. Lorsqu'aucun de ces éléments n'est retrouvé à l'analyse histologique, on est toujours en droit de se demander si le chirurgien a bien retiré le centre lésionnel. C'est dire encore l'importance du repère radio-opaque, dont la présence dans la pièce opératoire permettra de supprimer cette incertitude.

► **Fragmentation et réduction de la cellularité cancéreuse au sein de la tumeur initiale,** avec la même présentation clinique et radiologique que précédemment, c'est-à-dire une impression radio-clinique de disparition tumorale complète alors que la réalité tissulaire est tout autre (4). C'est naturellement ces cas qui sont associés au taux le plus élevé de faux négatifs des marges en extemporané et donc de réinterventions. Une étude récente du MD Anderson a trouvé 23% de faux négatifs en cas de fragmentation contre 13,8% dans le cas contraire. La différence n'est pas significative, mais c'est probablement en raison de la faiblesse des effectifs (5).

Le problème est qu'en peropératoire dans les deux derniers cas, le chirurgien ne voit rien et ne palpe rien de spécifique, la radio de pièce reste grossière et l'examen extemporané peu fiable. Le seul progrès notable de ces dernières années est venu de l'analyse préopératoire par IRM (voir article page 20).

Il faut rappeler que deux IRM doivent être réalisées idéalement pour bien évaluer cette réponse tumorale, l'une initialement et l'autre en préopératoire immédiat.

La question de l'utilisation systématique de l'IRM en cas de chimiothérapie première n'est pas résolue actuellement.

Du point de vue du chirurgien, l'IRM n'apporte pas grand-chose dans les seins gras où le contraste de la mammographie et de l'échographie sont déjà excellents. En revanche, pour les seins denses c'est un examen très précieux, mais sa fiabilité n'est pas parfaite, surtout, encore et toujours, dans les réponses tumorales partielles et fragmentées, alors que c'est justement là qu'on aurait le plus besoin de performances élevées.

L'étude de Chen (6) sur 51 patientes montre que l'IRM n'est pas capable de visualiser un reliquat tumoral fragmenté, avec une faible cellularité et des foyers résiduels de moins de 3 mm. Dans son étude cette situation était beaucoup plus souvent observée pour les tumeurs HER2 -, d'où un taux de faux négatifs en IRM de 50% dans ce groupe contre 5% seulement dans le groupe des tumeurs HER2 +. Il existait aussi deux faux positifs. En revanche, en cas de reliquat tumoral visible en IRM, le coefficient de corrélation entre la taille radiologique et la taille histologique était excellent (0,93).

En pratique, il est clair qu'un reliquat tumoral floride en IRM est très fiable. Une disparition tumorale complète en IRM est aussi très fiable pour les tumeurs HER2 +.

Dans tous les autres cas, il faudra rester très prudent quant à l'évaluation préopératoire du reliquat tumoral, et se méfier des possibles faux positifs. On ne décidera pas de réaliser une mastectomie sur une IRM.

Au total, aucune imagerie ne peut remplacer le contrôle histologique extemporané puis définitif. Il faut prendre le temps de bien expliquer à la patiente les limites de l'évaluation pré- et peropératoire avec le risque de réintervention. Ce n'est jamais un moment facile, car il discrédite un peu la confiance des patientes envers la médecine en général, en témoignant de nos limites. Et cela n'est pas idéal en préopératoire immédiat. Mais ce temps ne doit en aucun cas être négligé. L'expérience montre bien, en cas de réintervention, combien la préparation en amont facilite l'annonce des mauvaises nouvelles.

LE TRAITEMENT CONSERVATEUR APRÈS CHIMIO-THÉRAPIE ENTRAÎNE-T-IL PLUS DE RÉCIDIVES LOCALES QUE LE TRAITEMENT CONSERVATEUR D'EMBLÉE ?

Évidemment, il ne s'agit pas des mêmes tumeurs, et il n'y a pas (et il n'y aura jamais) de comparaison directe entre ces deux attitudes. Il est cependant licite de se poser la question.

L'étude B-18 du NSABP avec 1523 patientes montre à 9 ans 9,9% de récidives locales en cas de chirurgie première conservatrice contre 15,9% en cas de traitement conservateur après chimiothérapie. Cette augmentation est surtout notée chez les patientes de moins de 50 ans, sans incidence délétère sur la survie. Paradoxalement, la survie globale est meilleure dans l'ensemble de cette population de moins de 50 ans par rapport au bras chimiothérapie postopératoire.

Dans l'essai B-27 du NSABP, qui compare plusieurs modalités de chimiothérapie première chez 2411 patientes, l'addition du docétaxel aux anthracyclines diminue significativement le risque de récurrence locale.

La comparaison des différentes études est difficile, d'autant que ces récurrences locales ne constituent pas leur objectif principal. On peut retenir globalement qu'il existe une augmentation réelle mais modérée du risque de récurrence locale, sans doute moins importante depuis l'utilisation des taxanes, et sans effet délétère sur la survie.

L'hormonothérapie néoadjuvante

Tous les essais de chimiothérapie néoadjuvante ont montré une moins bonne réponse des tumeurs RH+. Cela a été la base de l'hormonothérapie néoadjuvante. Mais à l'ère du tamoxifène, celle-ci était surtout réalisée pour des tumeurs localement avancées lorsque le terrain médical et/ou l'âge contre-indiquaient la chimiothérapie. L'apparition de la supériorité des antiaromatases sur le tamoxifène, aussi bien en adjuvant qu'en néoadjuvant, a naturellement modifié considérablement la situation avec un élargissement des indications.

Bien que les taux de réponses pathologiques complètes soient moins élevés qu'avec la chimiothérapie, l'hormonothérapie première des tumeurs RH+ permet un taux important de conservation mammaire. L'essai P024 a comparé le létrozole au tamoxifène pour des tumeurs non accessibles au traitement conservateur d'emblée et a montré des taux de réponse respectivement de 55% et 36% ($p < 0,001$). Le létrozole a aussi permis plus de conservation mammaire (45% contre 35%, $p = 0,02$). Le létrozole est encore plus efficace sur les tumeurs très proliférantes ou surexprimant HER2. Il garde encore une efficacité pour les tumeurs faiblement RH+, même si son efficacité augmente avec le taux de RH+.

L'étude IMPACT a comparé l'anastrozole au tamoxifène, montrant plus de conservation mammaire avec l'anastrozole (46% contre 22%).

Dans une autre étude, l'exémestane est, lui aussi, meilleur que le tamoxifène en termes de conservation mammaire (38,7% contre 10,8%).

La comparaison directe entre les trois antiaromatases actuellement disponibles reste à faire. Par ailleurs, on ne dispose pas de beaucoup d'informations sur une éventuelle différence d'efficacité entre hormonothérapie pré- et postopératoire. Rien ne permet d'affirmer a priori que l'hormonothérapie première ne puisse pas améliorer la survie.

GANGLION SENTINELLE (GS) ET CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

GS après chimiothérapie

Puisque les patientes bénéficient de la réduction tumorale au niveau de leur sein, ne pourraient-elles pas aussi en bénéficier au niveau de leur aisselle et n'avoir un curage qu'en cas d'atteinte ganglionnaire persistante après la chimiothérapie (7) ? Les recommandations actuelles indiquent que la technique du GS n'est pas validée en cas de chimiothérapie première. Cette restriction repose sur la possibilité que ce traitement modifie le drainage lymphatique, avec un risque de moins bonne détection, mais aussi de faux négatifs (FN) élevés.

La majorité des publications fait état d'un taux de détection faible, inférieur à 85% et surtout de FN entre 20% et 30% (8). Cependant, ces séries sont souvent monocentriques avec des effectifs modestes. L'étude française GANEA, récemment publiée, rapporte 195 cas de 10 centres différents ; le taux de FN est meilleur, mais reste encore à 11%. Une étude plus large va

être débutée, cherchant à définir la sous-population dans laquelle cette technique serait parfaitement fiable. En attendant, étant donné que la réponse tumorale ganglionnaire ressort comme un facteur pronostique encore plus puissant que la réponse tumorale mammaire, il est actuellement recommandé – hors essai – de réaliser un curage axillaire chez toutes ces patientes de façon à obtenir une information ganglionnaire très fiable. Mais il est très probable qu'à l'avenir la technique sera validée pour les patientes classées N0 avant de débiter leur chimiothérapie.

GS avant chimiothérapie

Certaines équipes proposent un ganglion sentinelle d'emblée, avant tout traitement, dans un but de *staging*. En ce cas, la fiabilité de la technique est prouvée, car elle n'est pas dépendante de la taille tumorale. Cette attitude permet un *staging* ganglionnaire initial et permet d'éviter un curage complémentaire chez les patientes GS -. Cependant, il n'y a aucun bénéfice pour les patientes initialement N+, dont l'aisselle peut être stérilisée par la chimiothérapie.

CONCLUSION

Après plus de 20 ans d'expérience, les traitements néoadjuvants ont une maturité toute relative. Ils sont certes utilisés en routine de manière assez standardisée et avec une grande sécurité, augmentant les possibilités de conservation mammaire, mais ils s'accompagnent d'un nombre plus important de situations chirurgicales difficiles, qui ne sont bien prises en charge que dans des structures multidisciplinaires spécialisées. Le fait que, globalement, l'augmentation des récidives locales après traitement conservateur reste modérée et ne s'accompagne pas d'une détérioration de la survie n'est que partiellement rassurant. Il existe certainement un certain nombre de cas où cette récidive va être à l'origine d'une évolution métastatique. À l'inverse, la survie est meilleure en cas de RPC et ce taux ne cesse d'augmenter avec les protocoles récents. La personnalisation "à la carte" de ces traitements va certainement devenir possible, mais beaucoup de progrès restent encore à faire dans ce domaine.

Aujourd'hui, étant donné les remarquables résultats souvent obtenus, la tentation pourrait être de proposer une chimiothérapie néoadjuvante de manière systématique et en dehors d'un essai thérapeutique pour des tumeurs de taille moyenne. Il est clair que cette étape est aujourd'hui prématurée ; il n'y a pas de relation claire entre une réponse tumorale partielle et le bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie globale. En revanche, la chirurgie devient nettement plus compliquée et sa fiabilité en termes de rechute locale doit être prouvée dans de larges séries. Ce traitement doit donc être réservé aux indications classiques de tumeurs localement avancées et aux tumeurs non accessibles à un traitement conservateur ou bien uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
2. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52.
3. Pierga JY, Mouret E, Laurence V et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy inoperable breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1089-96.
4. Rajan R, Poniack A, Smith TL et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer* 2004;100:1365-73.
5. Peintiger F, Kuerer HM, Mc Guire SE et al. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2007;dec 28(Epub ahead of print).
6. Chen JH, Feig B, Agrawal G et al. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumor in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2008;112(1):17-26.
7. Kuerer HM, Buzdar AU, Singletary SE. Biologic basis and evolving role of aromatase inhibitors in the management of invasive carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 2001;77(2):139-47.
8. Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 2003;83:931-42.

