

Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée Place des traitements néoadjuvants chez la femme jeune

Neoadjuvant treatment indications for young women

Mots-clés: Femme jeune – Traitement néoadjuvant – Rechute locorégionale.

Keywords: *Young woman – Neoadjuvant treatment – Locoregional failure.*

F. Dalenc*, H. Charitansky**

Le traitement néoadjuvant

(Nous excluons de cet exposé les cancers du sein inflammatoires ou T4d qui imposent un traitement néoadjuvant.)

Objectifs et risques du traitement néoadjuvant

Le concept de chimiothérapie (CT) préopératoire a été introduit dans les années 1980. À l'époque, ce traitement était proposé à des femmes ayant une tumeur mammaire d'emblée inopérable, car localement avancée. Puis, après la démonstration qu'une chirurgie conservatrice était réalisable et avec l'arrivée de nouveaux cytotoxiques, des études randomisées comparant CT adjuvante et CT néoadjuvante ont été conduites chez des patientes ayant une tumeur d'emblée opérable.

Le principal objectif d'un traitement néoadjuvant est de se donner la possibilité de proposer dans un second temps, en fonction de la qualité et des modalités de la réponse, une chirurgie conservatrice (1, 2) améliorant donc la cosmétique et préservant davantage

* Département d'oncologie médicale, institut Claudius-Regaud, Toulouse.

** Département de chirurgie, institut Claudius-Regaud, Toulouse.

l'image corporelle des femmes. Plusieurs équipes adoptent parfois cette stratégie mais s'interrogent encore sur le risque éventuellement majoré de rechute locorégionale (RLR) ultérieure et sur les risques encourus pour la patiente, en cas de retard de l'acte chirurgical pour une maladie potentiellement résistante à la thérapie administrée.

La méta-analyse de Mauri et al. (3), publiée en 2005, regroupe 4 000 femmes ayant participé à 9 essais prospectifs comparant CT adjuvante et CT néoadjuvante. Elle montre qu'il n'y a pas de différence en termes de survie globale (HR = 1,00; IC₉₅ = 0,90-1,12) ni en termes de survie sans rechute métastatique entre les deux modalités thérapeutiques, contrairement à ce que la théorie pouvait laisser espérer en traitant plus précocement la maladie micro-métastatique. Toutefois, la CT néoadjuvante est associée à un risque de RLR plus élevé (dans 5 de ces essais), et ce risque est d'autant plus grand que le traitement local n'a pas comporté de geste chirurgical (mais seulement une radiothérapie exclusive). Plus récemment, Meio et al. (4) ont conduit une même analyse de la littérature regroupant 5 500 femmes ayant participé à 14 études randomisées. La survie globale est identique dans les deux groupes (HR = 0,98; IC₉₅ = 0,87-1,09). Le taux de mastectomies est significativement inférieur dans le groupe des patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant (RR = 0,71; IC₉₅ = 0,67-0,75), sans que cela impacte négativement le taux de RLR (HR = 1,21; IC₉₅ = 0,92-1,37), dans la mesure où l'on exclut de l'analyse les patientes qui n'ont pas reçu un traitement locorégional complet (chirurgie + radiothérapie). Soulignons qu'il n'a pas été réalisé d'analyse par tranche d'âge des patientes. Ces mêmes résultats sont retrouvés dans la méta-analyse de Cochrane. Par ailleurs, les travaux rétrospectifs de l'équipe du MD-Anderson suggèrent qu'un traitement locorégional conservateur peut donner d'excellents résultats en termes de contrôle locorégional pour la vaste majorité des patientes (5). Ces travaux ont permis d'établir un score pronostique, mais non validé en prospectif, comprenant 4 paramètres qui, en analyse multivariée, majorent le risque de RLR : il s'agit du statut N2-N3, de la présence d'embolies vasculaires, d'une taille tumorale microscopique résiduelle supérieure à 2 cm et de la persistance de plusieurs foyers tumoraux résiduels. Une valeur de 1 est donnée à chacun de ces paramètres. Lorsque le score est de 0, 1 ou 2, les risques de RLR à 10 ans ne sont pas plus importants après chirurgie conservatrice qu'après mastectomie (score 0 : 95 % versus 96 % ; score 1 : 91 % versus 93 % ; score 2 : 72 % versus 88 % ; p = 0,28 respectivement). En revanche, lorsque le score est de 3 ou 4, la mastectomie est préférable, avec un taux de RLR à 10 ans de 81 % versus 39 % en cas de chirurgie conservatrice. Notons que l'âge jeune (< 40 ans, 40-60 ans ou > 60 ans) n'est pas un paramètre favorisant le risque de RLR dans ces travaux du MD-Anderson. Enfin, rappelons que les résultats de l'étude du NSABP-B18 (6) suggèrent un taux de rechute locale plus important chez les femmes qui ont pu avoir une chirurgie conservatrice après CT néoadjuvante (alors qu'elles étaient initialement candidates à une mastectomie) par rapport à celles qui pouvaient bénéficier d'une chirurgie conservatrice d'emblée (15,7 % versus 9,9 % ; p = 0,04) ; toutefois, van Nes et al. (7) ne retrouvent pas du tout ces résultats dans l'étude 10902 de l'EORTC après 10 ans de recul.

D'autre part, il est à présent clairement démontré que la qualité de la réponse histologique (au niveau du sein et des ganglions axillaires) après CT peut être utilisée comme un "surrogate marker" d'efficacité, car elle est étroitement corrélée à la survie sans rechute et à la survie globale : les patientes en réponse histologique complète ont un moindre risque de rechute que les autres (4, 6, 8, 9). Enfin, cette approche thérapeutique peut être mise à profit pour la réalisation d'études translationnelles visant par exemple à préciser le mode d'action des anticancéreux ou bien à rechercher des paramètres biologiques prédictifs de la réponse aux différents traitements.

Les différentes modalités de traitement néoadjuvant

Plusieurs études randomisées posant la question de la CT néoadjuvante optimale ont été conduites. Les recommandations (1, 2) préconisent la prescription d'une anthracycline et d'un taxane (de façon concomitante ou séquentielle) pour une durée de 6 à 8 cycles. Bien sûr, en cas de surexpression de HER2, le trastuzumab doit être associé au taxane. Les données concernant l'hormonothérapie néoadjuvante chez les femmes préménopausées sont maigres, et cette option thérapeutique ne doit pas être utilisée en pratique quotidienne, tout particulièrement chez les femmes jeunes (âge inférieur à 35-40 ans), y compris lorsqu'elles présentent une tumeur qui exprime les récepteurs hormonaux. Enfin, la radiothérapie peut, dans certains cas, faire partie de l'arsenal thérapeutique néoadjuvant.

La sélection des patientes pour un traitement néoadjuvant par chimiothérapie

Cette démarche doit impérativement faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire. Elle doit prendre en compte les caractéristiques biologiques de la tumeur, car cette alternative thérapeutique doit être proposée à des femmes ayant une tumeur potentiellement – voire très – chimio-sensible (récepteurs hormonaux absents ou faiblement exprimés, surexpression de HER2, grade élevé et/ou fort index de prolifération, carcinome canalaire infiltrant de préférence et non lobulaire – bien que cela ne fasse pas l'unanimité). Elle doit impérativement comprendre la réalisation d'un bilan locorégional optimal comprenant une mammographie, une échographie et une IRM mammaire (10). Enfin, les avantages et les risques de cette option thérapeutique doivent être expliqués à la patiente, dont les choix et les souhaits devront être entendus par l'équipe médicale. Soulignons également l'importance d'un étroit dialogue, notamment entre chirurgien, anatomopathologiste et radio-sénologue dans la décision du geste chirurgical optimal (conservateur ou non) au décours du traitement néoadjuvant.

Sur la base de ces données, les recommandations (1, 2) reconnaissent qu'un traitement par chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée à des femmes ayant une tumeur unifocale et d'emblée non accessible à une chirurgie conservatrice (mais qui pourrait le devenir en cas de bonne réponse). Par conséquent, les femmes ayant un foyer de microcalcifications étendues et/ou des tumeurs multifocales ne sont pas de bonnes

candidates. Kaufmann et al. (1) ajoutent que l'âge inférieur à 40 ans est un facteur de risque de rechute locale après une chirurgie conservatrice post-CT néoadjuvante, mais que cela ne compromet pas systématiquement la survie. De plus, ils soulignent que cela paraît être davantage corrélé à la biologie intrinsèque des tumeurs des femmes jeunes plutôt qu'aux modalités thérapeutiques. Pour ces mêmes auteurs (1), l'âge jeune ne représente donc pas une contre indication au traitement néoadjuvant par chimiothérapie, d'autant que ces femmes affichent très souvent une forte volonté de chirurgie conservatrice. Soulignons qu'aucune étude comparant mastectomie versus chirurgie conservatrice après CT néoadjuvante n'a été réalisée à ce jour.

Le cancer du sein de la femme jeune

Définition de la femme jeune

En matière de cancer du sein, la femme jeune a moins de 35-40 ans selon les séries publiées.

Particularités cliniques

Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic de cancer du sein chez la femme jeune est clinique. Il s'agit le plus souvent d'une masse palpable découverte par la patiente, son conjoint ou bien le gynécologue. Dans leur série incluant 239 femmes de moins de 40 ans, Foxcroft et al. (11) rapportent que seules 7 % d'entre elles ne présentaient aucun signe clinique au diagnostic. Dans près de 45 % des cas, il s'agit d'un pT2 ou pT3. Plus récemment, une équipe irlandaise a retrouvé des chiffres comparables; il s'agit le plus souvent d'un T2 (12). Enfin, la publication d'Agnese et al. (13) affiche 70 % de tumeurs palpables chez les femmes de moins de 40 ans (n = 163) versus 42 % chez les femmes plus âgées (n = 1522; p < 0,0001).

Particularités radiologiques

L'âge jeune complique souvent le bilan locorégional, car il est fréquemment associé à une densité mammaire élevée (BI-RADS 3, voire 4), rendant moins sensible la mammographie et majorant le risque de sous-diagnostic de multifocalité par exemple, ou de présence d'un foyer de CCIS étendu. Ainsi, Carney et al. (14) retrouvent une répartition des densités Bi-RADS 3-4 de 61 %, 28,7 % et 30 % chez les femmes de 40-59 ans, 60-69 ans et 70-89 ans respectivement. L'échographie en complément de la mammographie est alors indispensable. Une IRM mammaire peut aussi aider au bilan locorégional (mais attention aux risques importants de faux négatifs !). Elle sera en particulier recommandée chez les femmes jeunes à risque génétique (10).

Particularités biologiques

Parmi les carcinomes infiltrants, la forme canalaire est largement la plus représentée chez les femmes jeunes. Les autres formes sont rares et la forme lobulaire, souvent consi-

dérée comme moins chimio-sensible (et excluant, pour certains, l'indication d'une CT néoadjuvante), représente moins de 5 % des formes infiltrantes (11, 12, 15). Plusieurs publications rapportent davantage de tumeurs de haut grade, à croissance rapide et sans expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes (16-18). Dans certaines séries, les tumeurs de grade III représentent jusqu'à 60 % des lésions, voire plus (11, 15). Dans une récente série s'intéressant à des femmes de moins de 40 ans, McAree et al. (12) rapportent que 30,2 % des tumeurs surexpriment HER2 (n = 16/58). Si certaines publications rapportent que la surexpression de HER2 ne serait pas plus fréquente chez les femmes jeunes que chez les autres (16), d'autres suggèrent l'inverse (17, 18). En revanche, il est clairement admis que l'incidence des tumeurs triple-négatives chez les femmes jeunes est plus élevée (19). Globalement, on retiendra donc que les femmes jeunes ont plus souvent des tumeurs potentiellement chimio-sensibles. Cependant, ces tumeurs peuvent aussi se révéler chimio-résistantes ou bien résistantes à certains cytotoxiques (20), nécessitant une surveillance rigoureuse au minimum clinique durant le traitement néoadjuvant. Il est aussi utile de souligner que les embolies vasculaires, considérés par certains auteurs comme un facteur de risque de rechute locorégional après chirurgie conservatrice (5), paraissent également plus fréquents chez les femmes jeunes (12, 16). Enfin, certaines séries déjà anciennes rapportent la présence fréquente d'un important contingent de CCIS chez les femmes jeunes, ce qui peut décourager un traitement néoadjuvant, car la mastectomie sera alors inévitable.

Si on considère la classification moléculaire "moderne" des cancers du sein, il apparaît que les tumeurs lumineales A (peu chimio-sensibles mais très hormono-sensibles) sont rares chez les femmes jeunes, au profit des tumeurs basal-like ou lumineales B (18, 21). Les tumeurs HER2+++ , accessibles aux thérapies anti-HER2, sont aussi fréquentes chez les femmes jeunes. Ainsi, dans la série récemment publié par Canello et al. (18), les tumeurs lumineales A ne représentent que 9,2 % (n = 29/315) des tumeurs chez les moins de 35 ans, contre 21,2 % (n = 563/2 655) chez les femmes de plus de 35 ans. Les tumeurs lumineales B (qui peuvent aussi être HER2+++) représentent 69 % des tumeurs de ces femmes très jeunes. Enfin, 16,2 % des femmes de moins de 35 ans présentent une tumeur triple-négative (apparentée aux basal-like), contre 7,5 % chez les plus de 35 ans.

Rares sont les séries de la littérature qui rapportent moins de 10 % de mutations pour BRCA1 ou 2 chez les femmes jeunes (22-28). Cependant, ce pourcentage varie d'une série à l'autre et paraît d'autant plus élevé que l'âge de la patiente est jeune au diagnostic (22, 25), qu'elle présente des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire (24, 26, 28, 29) et que la tumeur mammaire est un carcinome triple-négatif (30). Il s'agit là d'une particularité épidémiologique et biologique importante à prendre en considération dans la réflexion thérapeutique. Les tumeurs mutées pour BRCA1 sont en effets des tumeurs potentiellement plus radiosensibles, comme en témoignent des données expérimentales, mais aussi cliniques (31). De plus, cela pourrait prochainement orienter vers une prise en charge médicale spécifique. Environ 70 % des cancers du sein survenant chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 sont des triple-négatifs. Ces derniers, associés à une

mutation BRCA1 ou bien sporadiques, ont en commun plusieurs caractéristiques biologiques et en particulier des anomalies de la voie BRCA1. Les cellules déficientes en BRCA1 sont particulièrement sensibles aux agents cytotoxiques pontant l'ADN comme les sels de platine. Les premières données cliniques réalisées en néoadjuvant (32, 33) viennent conforter ces résultats. Enfin, rappelons que cette particularité biologique pourrait prochainement orienter vers des thérapies ciblées spécifiques (inhibiteurs de PARP).

Les paramètres biologiques expliquant une plus grande agressivité des tumeurs mammaires de la femme jeune sont mal connus. Une analyse génomique (17) rapporte, sans surprise, une moindre expression de l'ARNm du RE α , du RE β mais aussi du RP par les tumeurs des femmes jeunes, mais une plus forte expression de l'ARNm de HER2 et de l'EGFR. Surtout, cette analyse met l'accent sur 367 gènes dont l'expression est différente selon que l'on considère l'âge des femmes. Il existerait donc des voies biologiques spécifiques chez la femme jeune qui méritent d'être explorées, dans le but notamment de trouver des cibles thérapeutiques. Rappelons qu'un traitement néoadjuvant représente un bon modèle pour conduire des études translationnelles.

Pronostic de cancer du sein de la femme jeune et risque de rechute locorégionale

L'âge jeune est un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale et de survie sans rechute, indépendamment de la taille de la tumeur, de son grade et de la présence ou non de récepteurs hormonaux, y compris après un traitement néoadjuvant par chimiothérapie et même en cas de bonne réponse clinique après ce traitement (34). De plus, il est communément admis que l'âge jeune (< 35-40 ans) représente un facteur de risque de rechute locale et locorégionale indépendant des autres paramètres, que le traitement chirurgical ait été radical ou non (chirurgie conservatrice + radiothérapie) [35, 36]. Cette rechute locale est souvent corrélée à un risque ultérieur plus important de rechute à distance et alourdit donc le pronostic. Cependant, le fait que la rechute locale soit à l'origine de la rechute à distance ou bien qu'elle traduise tout simplement un degré d'agressivité de la tumeur fait encore l'objet de débats. D'autre part, des données récentes de la littérature montrent que le risque de rechute locorégionale après chirurgie conservatrice ou mastectomie est étroitement corrélé à la biologie tumorale et notamment à la classification moléculaire des cancers du sein. Ainsi, les travaux rétrospectifs de Voduc et al. (21) établissent que, en analyse multivariée, les tumeurs HER2+ ou basal-like ou luminales B sont plus à risque de rechute locale et/ou régionale et montrent l'impact des traitements systémiques (administrés en adjuvant) sur ce risque. Malgré tout, dans cette étude, l'âge inférieur à 40 ans reste, dans presque tout les cas de figure analysés, un paramètre aggravant en analyse multivariée (21). Enfin, soulignons que, globalement, on estime que le risque de rechute locorégionale est de 1% par an après traitement conservateur. Il sera donc important de considérer dans la réflexion que ces femmes jeunes, qui ont une espérance de vie longue, auront finalement un risque cumulé de rechute locorégionale important au fil des années.

Place du traitement néoadjuvant chez la femme jeune (hors cancer du sein inflammatoire)

Les cancers du sein de la femme jeune ne représentant que 4 à 7 % des cancers du sein, cette population est largement sous-représentée dans les études cliniques prospectives, randomisées ou non, conduites en néoadjuvant. De plus, elle n'est quasiment jamais séparée de la population des femmes ménopausées au sens large, c'est-à-dire âgées de moins de 49-50 ans. Des études prospectives sur ce thème et réservées spécifiquement aux femmes jeunes (< 35-40 ans) font donc cruellement défaut.

Objectifs du traitement néoadjuvant chez la femme jeune

À ce jour, il n'existe aucune donnée solide dans la littérature pour envisager un traitement néoadjuvant par CT+/- thérapie anti-HER2, voire radiothérapie externe (RTE), lorsqu'une chirurgie conservatrice est d'emblée possible, y compris chez la femme jeune.

La présentation clinique et biologique des cancers du sein des femmes jeunes (décrite dans le chapitre précédent) incite régulièrement les cliniciens à envisager un traitement néoadjuvant au minimum par CT, car, assez souvent : le rapport entre la taille du sein et celle de la tumeur ne permet pas une chirurgie conservatrice d'emblée d'une part ; la tumeur a toutes les caractéristiques biologiques d'une bonne, voire très bonne chimio-sensibilité d'autre part. De plus, rappelons que l'étude rétrospective publiée par Braud et al. en 1999 suggère que la chimiothérapie néoadjuvante serait plus efficace chez les femmes jeunes en termes de réponse clinique au niveau de la tumeur primitive (34). L'objectif prioritaire du traitement néoadjuvant par chimiothérapie chez la femme jeune reste donc celui du traitement conservateur (le seul démontré et validé) ; en cela, on ne raisonnera pas différemment que pour les femmes plus âgées, en excluant a priori les patientes ayant une tumeur multifocale ou un foyer étendu de microcalcifications par exemple. Toutefois, dans ces situations où la mastectomie semble inévitable, un traitement néoadjuvant par chimiothérapie puis RTE avant mastectomie et une reconstruction mammaire immédiate peut constituer une alternative chez les femmes qui le souhaitent, dans un souci de préservation de leur image corporelle et donc de meilleure qualité de vie, dans la mesure où la chimiothérapie et la RTE font partie du projet de soins. Les séries ayant évalué les résultats de la chimiothérapie et de la RTE premières chez les patientes ayant ensuite bénéficié d'une mastectomie ne rapportent pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans rechute par rapport aux patientes mastectomisées et ayant reçu les mêmes traitements médicaux en adjuvant (37). Ainsi, débiter la prise en charge par la chimiothérapie et la RTE est une stratégie validée sur le plan carcinologique. Logiquement, cette stratégie ne peut être proposée qu'à des femmes pour lesquelles est posée dès le diagnostic une indication de mastectomie, de chimiothérapie et de RTE ou bien à des femmes ayant déjà reçu une chimiothérapie première et auxquelles seront proposées une mastectomie puis une RTE.

Cependant, et puisque les femmes jeunes ont des tumeurs plus souvent hautement prolifératives, donc potentiellement chimio-sensibles, et plus souvent une maladie occulte systémique, il paraît logique de s'interroger sur l'éventuel bénéfice à leur administrer une chimiothérapie très précoce, voire néoadjuvante. Même si, globalement, les études randomisées (6, 7) et les méta-analyses (3, 4) n'ont démontré à ce jour aucun avantage à administrer une chimiothérapie néoadjuvante en termes de survie sans rechute à distance ou de survie globale, des détails de la littérature attirent l'attention en laissant sous-entendre que la réponse à cette question peut encore faire l'objet de débats. En effet, Rastogi et al. (38), reprenant les études du NASBP-B17 et B28, suggèrent que les femmes les plus jeunes (moins de 49 ans) bénéficieraient davantage de la chimiothérapie néoadjuvante que les autres femmes. De plus, les résultats à 9 ans du NSABP-B18 publiés par Wolmark et al. (9) affichent une tendance à de meilleures survies globale et sans rechute dans le bras chimiothérapie première, uniquement chez les femmes de moins de 49 ans (SG à 9 ans : 71 % versus 65 % ; RR : 0,85 ; SSR à 9 ans : 55 % versus 46 % ; RR : 0,85) [9] ; les auteurs soulignent que ces femmes non ménopausées ayant une tumeur RE+ n'ont pas reçu de traitement adjuvant par hormonothérapie, ce qui aurait pu creuser l'écart. Une publication de l'équipe de l'institut Curie avait suggéré la même tendance : dans une étude de phase III comparant chimiothérapie néoadjuvante et chimiothérapie adjuvante chez des femmes non ménopausées, la courbe de survie globale à 8 ans était un peu meilleure dans le bras chimiothérapie néoadjuvante (Mantel : 0,09 ; Breslow : 0,05), sans qu'il y ait de bénéfice en termes de taux de rechute à distance ou local (39). Cette observation reste sans explication, mais il n'est pas inconcevable qu'il existe un lien entre efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante et l'âge, tout comme la méta-analyse de Peto et al. (23) a pu le démontrer en adjuvant. De plus, les femmes jeunes ont plus souvent une tumeur sans expression du RE et rappelons qu'en 2000, Colleoni et al. (40) montraient, dans une série regroupant 1 788 femmes non ménopausées, le bénéfice à administrer précocement une chimiothérapie en adjuvant (dans les 21 jours après la chirurgie) en termes de survie sans rechute à 10 ans uniquement pour les tumeurs RE- (HR : 0,49 ; IC₉₅ = 0,33-0,72 ; p = 0,0003). La réponse à cette question mériterait d'être évaluée spécifiquement chez les femmes jeunes et dans une étude prospective, et gagnerait à être réalisée à la lumière des schémas thérapeutiques récents, mieux adaptés au profil biologique de la tumeur, incluant en particulier le trastuzumab et, prochainement, d'autres thérapies ciblées (inhibiteurs PARP pour les tumeurs triple-négatives BRCA1-ness ou mutées par exemple).

Risques du traitement néoadjuvant chez la femme jeune

Des données de la littérature suggèrent qu'une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante chez les femmes de moins de 35-40 ans (41-44) ou bien de moins de 50 ans (6) majorerait le risque de rechute locale, surtout si les patientes étaient initialement candidates à une mastectomie (6). Cependant, ces études sont le plus souvent anciennes et rétrospectives et la plupart d'entre elles n'évaluent ni l'impact du

tamoxifène lorsque la tumeur exprime les récepteurs hormonaux, ni celui des taxanes ou du trastuzumab. Elles n'étudient pas non plus l'impact de l'IRM mammaire dans l'appréciation de la qualité et du mode (concentrique ou fragmenté) de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante guidant le geste chirurgical. Cependant, cela ne semble pas compromettre la survie globale et reflèterait davantage la biologie tumorale lui conférant un phénotype "agressif" plutôt que de la modalité du choix thérapeutique. On peut espérer que, dans l'avenir, l'adaptation des thérapies systémiques au profil biologique des tumeurs permettra de réduire le risque de rechute locorégionale (en plus de la réduction du risque à distance), à l'exemple du trastuzumab pour les tumeurs HER2+ (45). En ce sens, une étude prospective réalisée uniquement chez les femmes jeunes, dont les tumeurs semblent présenter des profils biologiques propres (17), et concernant les modalités optimales du traitement locorégional après traitement médical néoadjuvant "moderne" fait donc défaut. En attendant, existe-t-il des situations cliniques à haut risque de rechute locorégionale en cas de traitement locorégional conservateur (chirurgie partielle + RTE) après chimiothérapie néoadjuvante (en dehors des cancers du sein inflammatoire et des tumeurs multicentriques) ? En l'absence d'études spécifiques conduites chez la femme jeune, on raisonnera comme chez la femme plus âgée en appliquant donc les recommandations issues des travaux du MD-Anderson mais non validées en prospectif (5). Dans tous les cas, l'avis de la patiente, bien informée, doit être pris en compte.

Cas particulier des femmes jeunes mutées pour BRCA ou avec antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire

Le raisonnement et la prise en charge doivent-ils être différents chez les femmes jeunes ayant une mutation connue pour BRCA1/2 ou bien ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire sans mutation retrouvée ? Autrement dit, est-il préférable, en termes de risque carcinologique (risque de rechute locale et risque de second cancer ipsilatéral), de réaliser chez ces femmes une mastectomie plutôt qu'un traitement néoadjuvant suivi d'un geste chirurgical conservateur ? La décision finale doit bien sûr faire l'objet d'une discussion ouverte avec la patiente, mais les données de la littérature suggèrent qu'un traitement conservateur associé à une RTE (après respect de toutes les règles de sécurité en termes de contrôle local) représente un traitement optionnel possible. Dans une publication récente, Kirova et al. (31), au travers d'une série portant sur 131 femmes avec antécédents familiaux dont 27 avec une mutation prouvée de BRCA1/2 (19 BRCA1 et 8 BRCA2) et comparées à 261 cas-contrôles, montrent des taux de cancer du sein ipsilatéral globalement identiques, après un recul médian de 161 mois (soit 13,4 ans), que les femmes soient mutées ou non ou bien qu'elles appartiennent au groupe témoin ($p = 0,13$). En revanche, et ce n'est pas une surprise, le taux de cancer du sein controlatéral est plus important chez les femmes porteuses d'une mutation (40,7 % versus 20 % chez les femmes avec antécédents familiaux sans mutation prouvée versus 11 % dans le groupe contrôle). Soulignons toutefois la faiblesse de cette étude, liée à son

caractère rétrospectif et au nombre limité de patientes, notamment celles mutées pour *BRCA1/2*. Sur une série multicentrique et de taille plus importante ($n = 170$ femmes mutées pour *BRCA1/2*), Pierce et al. (46) rapportent des résultats identiques après un recul un peu plus court de 8,3 ans. D'autres publications suggèrent l'absence de majoration du risque de rechute locale après traitement conservateur chez les femmes mutées pour *BRCA1/2*, du fait de la plus grande radiosensibilité de ces tumeurs (43-49). Soulignons également que l'étude rétrospective publiée par Fourquet et al. (50) pointe le doigt sur le fait que les tumeurs survenant chez les femmes avec mutation *BRCA1/2* sont plus chimio-sensibles et plus radio-sensibles, offrant ainsi plus souvent la possibilité d'une chirurgie conservatrice après traitement néoadjuvant. Dans cette série, le taux de conservation mammaire était de 82 % chez les femmes mutées pour *BRCA1/2* versus 63 % chez les femmes non mutées ($p = 0,045$), après RTE ou chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline. Bien sûr, cette conclusion mérite d'être confirmée par des études rétrospectives plus larges ou, mieux, par des études prospectives.

Modalités du traitement néoadjuvant chez la femme jeune

Rappelons que l'hormonothérapie n'a aucune place dans le traitement néoadjuvant des femmes jeunes. En dehors d'une étude clinique prospective, la chimiothérapie première seule reste l'un des standards et on doit recommander la prescription d'une anthracycline et d'un taxane +/- trastuzumab pour une durée de 6 à 8 cycles (1). Pour les patientes avec une tumeur HER2+, l'abandon des anthracyclines au profit d'un schéma de type TCH (docétaxel, sels de platine, trastuzumab) peut être envisagé (selon le schéma de l'étude BCIRG 006 de Slamon). Si au terme de la chimiothérapie néoadjuvante la réponse n'est pas jugée suffisante, une RTE néoadjuvante avant mastectomie et reconstruction mammaire immédiate peut constituer une alternative à proposer aux femmes qui le souhaitent, comme évoqué ci-dessus (37). Les femmes mutées pour *BRCA1/2* ou bien ayant une tumeur triple-négative *BRCA1*-ness pourraient bénéficier d'un traitement à base de sels de platine, comme en témoignent des travaux récents (32, 33). Toutefois, cela reste à confirmer. Surtout, on espère des études cliniques prospectives spécifiques pour ces tumeurs.

Point de vue des patientes et qualité de vie

Intuitivement, les équipes médicales cherchent toujours à préserver l'image corporelle des femmes, tout particulièrement lorsqu'elles sont jeunes, en se donnant les moyens de réaliser une chirurgie conservatrice, pensant qu'elle sera toujours mieux vécue qu'une mastectomie. Dans cette optique, les équipes proposent parfois un traitement néoadjuvant. La décision doit être prise après concertation avec la patiente qui, bien souvent intuitivement, souhaitera elle aussi préserver son sein. Cependant, on peut aisément imaginer le choix difficile de ces femmes dans un moment fort en émotions. Il paraît donc important de s'intéresser à l'impact de la mastectomie versus chirurgie conservatrice sur la qualité de vie des patientes à long terme. Les résultats

des différentes études publiées sur ce thème restent très controversés, parfois discordants, et ces études ne concernent pas seulement les femmes jeunes au sens strict. Pour Ohsumi et al. (51), bien que l'on ne retrouve pas de différence significative en postopératoire immédiat pour la qualité de vie entre les deux groupes, les patientes de moins de 50 ans opérées d'une chirurgie conservatrice semblent moins exposées aux troubles psychiatriques que celles ayant subi une mastectomie. Janni et al. (52) établissent les mêmes constatations au sujet de la qualité de vie à 15 et 62 mois de l'acte chirurgical, mais observent un niveau de satisfaction moindre concernant les résultats cosmétiques ($p < 0,0001$) dans le groupe des femmes mastectomisées, avec pour conséquence une fragilité émotionnelle plus marquée ($p < 0,0001$). De même, Ganz et al. (53) ont étudié de façon prospective la qualité de vie, le statut OMS et l'adaptation psychologique de 109 femmes pendant l'année qui a suivi la chirurgie du cancer du sein. Il n'existe pas de différence significative concernant ces diverses données, que l'intervention ait été radicale ou conservatrice. Cependant, les femmes mastectomisées présentent plus de difficultés dans la perception de leur image corporelle et pour s'habiller. Schover (54) s'est intéressée à ces deux groupes de patientes, quel que soit leur âge. Elle ne constate pas de différence significative concernant leur détresse psychologique, leur satisfaction dans leur vie de couple, ou leur activité sexuelle. Cependant, les femmes ayant conservé leur sein semblent avoir une meilleure perception de leur corps et se sentent plus à l'aise dans leur nudité et dans le contact physique de la zone traitée, surtout si elles sont jeunes. Enfin, Cohen et al. (55) rapportent dans une série de 183 patientes que si la chirurgie conservatrice est mieux vécue le premier mois, la peur d'une rechute locale altère ensuite la qualité de vie, alors que l'inverse est observé pour les femmes mastectomisées. Toutefois, soulignons qu'il est difficile d'analyser ces données sans tenir compte de l'impact des autres traitements, en particulier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie, sur la qualité de vie de ces femmes. Ainsi, Ganz et al. (56) se sont intéressés aux effets tardifs des traitements du cancer du sein chez la femme jeune : même si leur fonctionnement physique et leur qualité de vie restent bons, elles présentent bien souvent un dysfonctionnement émotionnel accru et une sensation de vulnérabilité, influencés par les symptômes de ménopause induits par les traitements.

Conclusion

Un traitement néoadjuvant (au minimum par chimiothérapie) peut être fréquemment proposé aux femmes jeunes, compte tenu de la présentation clinique et biologique du cancer du sein chez ces patientes. Le seul objectif démontré d'une telle stratégie est la préservation ultérieure de la glande mammaire. Cette décision impose un bilan locorégional optimal, parfois difficile chez ces femmes qui ont bien souvent des seins denses. Elle doit être pluridisciplinaire et doit faire l'objet d'une concertation avec la patiente. Il en découle un risque de rechute locorégionale non négligeable, proba-

blement lié à la biologie des tumeurs chez ces femmes jeunes, mais aussi au fait que leur espérance de vie est longue. Une option thérapeutique combinant chimiothérapie puis RTE avant mastectomie et reconstruction mammaire immédiate peut constituer une alternative chez celles qui le souhaitent, notamment dans un souci de préservation de leur image corporelle. Enfin, aucune donnée de la littérature ne suggère de raisonner autrement chez les femmes jeunes mutées pour BRCA1/2 ou ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

Références bibliographiques

- [1] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18:1927-34.
- [2] Carlson RW, Alfred DC, Anderson BO et al. NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines Panel. Breast cancer: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:122-92.
- [3] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
- [4] Meioig JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189-200.
- [5] Huang EH, Strom EA, Perkins GH et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:352-7.
- [6] Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-85.
- [7] van Nes JG, Putter H, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115: 101-13.
- [8] Guarneri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-44.
- [9] 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.
- [10] Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-316.
- [11] Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004;13:297-306.
- [12] McAree B, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT, Spence RAJ. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases from Northern Ireland. *Breast* 2010;19:97-104.
- [13] Agnese DM, Yusuf F, Wilson JL, Shapiro CL, Lehman A, Burak WE. Trends in breast cancer presentation and care according to age in a single institution. *Am J Surg* 2004;188:437-9.
- [14] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al. Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2007;138:168-75.
- [15] Fernandopulle SM, Ang B, Tan PH. Breast carcinoma in women 35 years and younger: a pathological study. *Pathology* 2006;38:219-22.
- [16] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273-9.

- [17] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26:3324-30.
- [18] Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
- [19] Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721-8.
- [20] Osako T, Horii R, Matsuura M et al. Common and discriminative clinicopathological features between breast cancers with pathological complete response or progressive disease in response to neoadjuvant chemotherapy. *J Canc Res Clin Oncol* 2010;136:233-41.
- [21] Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:1684-91.
- [22] Radfort DM, Zehnbaauer BA. Inherited breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996;76:205-20.
- [23] Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9.
- [24] Turchetti D, Cortesi L, Federico M et al. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:2083-9.
- [25] de Sanjosé S, Léoné M, Béréz V et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer* 2003;106:588-93.
- [26] Musolino A, Bella MA, Bortesi B et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population based study. *Breast* 2007;16:280-92.
- [27] Young SR, Pilarski RT, Donenberg T et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:86-91.
- [28] Robson M, Gilewski T, Haas B et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998;16:1642-9.
- [29] Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-7.
- [30] Lidereau R, Eisinger F, Champène MH et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Canc Res* 2000;60:1206-10.
- [31] Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:119-26.
- [32] 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;28:375-9.
- [33] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-53.
- [34] Braud AC, Asselain B, Scholl S et al. Neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: correlation between response and relapse. *Eur J Cancer* 1999;35:392-7.
- [35] Boyages J, Recht A, Connolly JL et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990;19:29-41.
- [36] Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.
- [37] Broet P, Scholl S, Fourquet A et al. Short and long term effect on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an update analysis of a randomised trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58(2):151-6.

- [38] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
- [39] Scholl S, Fourquet A, Asselain B et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumors considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:645-52.
- [40] Colleoni M, Bonetti M, Coates SS et al. The International Breast Cancer Study Group. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *J Clin Oncol* 2000;18:584-90.
- [41] de la Rochefordière A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- [42] Touboul E, Buffat L, Lefranc JP et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1019-28.
- [43] Rouzier R, Extra JM, Carton M et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001;19:3828-35.
- [44] Oh JL, Bonnen M, Outlaw ED et al. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: how young is "young"? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;35:1345-52.
- [45] Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- [46] Pierce L, Levin A, Rebbeck T et al. Ten year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3360-9.
- [47] Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304-11.
- [48] Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000;18:3360-9.
- [49] Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007;43:867-76.
- [50] Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Kirova MY, Sigal-Zafrani B, Asselain B. Clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA1/2 mutations status. *Am J Clin Oncol* 2009;32(2):127-31.
- [51] Ohsumi S, Shimozuma K, Kuroi K, Ono M, Imai H. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer: current status and unresolved issues. *Breast Cancer* 2007;14:66-73.
- [52] Janni W, Rjosk D, Diumpfl TH et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of matched-pair analysis. *Ann Surg Oncol* 2001;8:542-8.
- [53] Ganz PA, Schog AC, Lee JJ, Polinsky MI, Tan JJ. Breast conservation versus mastectomy: is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992;69:1729-38.
- [54] Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:177-82.
- [55] Cohen L, Hack TF, de Moor C, Katz J, Goss PE. The effects of type of surgery and time on psychological adjustment in women after breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2000;7:427-34.
- [56] Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:4184-93.