

ARTICLE ORIGINAL

LA CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE AMELIORE-T-ELLE LE TAUX DE CHIRURGIE CONSERVATRICE ET LA SURVIE DANS LES CARCINOMES LOBULAIRES INFILTRANTS DU SEIN ?

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY INCREASES THE RATE OF CONSERVATIVE SURGERY AND SURVIVAL IN BREAST INVASIVE LOBULAR CARCINOMA?

ZONGO N¹, TOURÉ M⁴, OUANGRÉ E², HO XD¹, DUBOT C¹, ZIDA M², SANOU A², BONKOUNGOU PG², BAMBARA AH², BAMBARA AT², BAGUÉ AH³, BAGRÉ SC³, DEM A³, GLIGOROV J¹.

Services

¹Oncologie médicale, Hôpital Tenon, Paris France

²Chirurgie Générale du CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso

³Institut Joliot Curie de Dakar (Sénégal)

⁴Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan Cote d'Ivoire
Auteur correspondant Dr Nayi ZONGO - Cancérologie Chirurgicale,
Burkina Faso, Email : colsa3@yahoo.fr

RESUME

Objectif : Déterminer l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de chirurgie conservatrice et la survie dans les carcinomes lobulaires infiltrants du sein (CLI). **Patients et méthodes :** Plusieurs études traitant de la place de la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) dans les CLI ont été publiées sans qu'une seule ne fasse l'unanimité sur son intérêt. Pour apporter notre contribution, nous avons entrepris une revue de la littérature incluant toutes les études indexées par medline, les résumés de congrès. Elle nous a permis de faire le point sur le degré de chimiosensibilité des CLI, l'impact de la CTN sur le taux de conservation mammaire, ainsi que sur la survie sans récurrence et la survie globale.

Résultats : Les CLI sont de mauvais répondeurs à la CTN de façon générale. Nous suggérons de définir deux groupes de CLI. Un groupe non répondeur à la CTN, pour lequel la chirurgie se veut d'emblée, soit une mastectomie ou une conservation selon le stade au diagnostic de la tumeur. Ce sont les tumeurs ER+, HER2-, de bas grade de Elston et Ellis (1, 2). Le deuxième groupe correspondrait aux carcinomes lobulaires infiltrants ER-, HER2+, haut grade de Elston et Ellis qui sont des potentiels répondeurs à la CTN. **Conclusion :** L'impact de la CTN sur le taux de conservation mammaire est source de controverses, mais il est plausible que la CTN améliore le taux de chirurgie conservatrice dans les CLI, bien que cet impact reste à quantifier. La survie sans récurrence et la survie globale des CLI ne sont pas influencées par leur faible chimiosensibilité.

Mots clés : chimiothérapie néoadjuvante - carcinome lobulaire mammaire - chirurgie conservatrice

Summary

Objective: To determine the impact of neoadjuvant chemotherapy on the rate of conservative surgery and survival in breast invasive lobular carcinomas (CLI). **Patients and methods:** several studies dealing with the role of neoadjuvant chemotherapy (NTC) in the ILC have been published without a single no unanimity on its interest. To make our contribution, we undertook a review of the literature including all studies indexed by Medline, abstracts of conference. They allowed us to take the degree of chemosensitivity of ILC, the impact of CTN on the rate of breast conservation, as well as disease-free survival and overall survival.

Results: ILC are poor responders to the NTC in general. We suggest to define two groups of ILC. A non-responder to the NCT group for which surgery sees itself, a mastectomy or conservation according to the stage at diagnosis of the tumor. The tumors are ER +, HER2-, low-grade Elston and Ellis (1, 2). The second group corresponds to infiltrating lobular carcinoma ER-, HER2 +, high-grade Elston and Ellis are potential responders to the NCT.

Conclusion: The impact of NCT on the rate of breast conservation is a source of controversy, but it is plausible that the NTC improves the rate of conservative surgery in the ILC, although this impact is quantified. Free survival and overall survival of ILC are not influenced by their low chemosensitivity.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy - lobular carcinoma breast-surgery

INTRODUCTION

Les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) représentent 5 à 15% des cancers du sein. C'est le deuxième type histologique en terme de fréquence après les carcinomes canaux (CCI) [1 ; 2 ; 3 ; 4]. Leur traitement comprend outre la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie pouvant être adjuvante ou néoadjuvante [3,4]. L'objectif traditionnel de toute chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein est triple : améliorer le taux de chirurgie conservatrice, rendre opérable une tumeur localement avancée, améliorer la survie [3 ; 5 ; 6]. En outre, elle permet de tester la chimiosensibilité de la tumeur *in vivo* [1]. Les CLI sont caractérisés par leur faible chimiosensibilité [7 ; 8]. Ainsi, plusieurs études traitant de la place de la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) dans les CLI ont été publiées sans qu'une seule ne fasse l'unanimité sur son intérêt.

PATIENTS ET METHODES

Pour apporter notre contribution, nous avons entrepris une revue de la littérature incluant toutes les études indexées par medline, les résumés de congrès (ASCO, Saint Paul de Vence) sans limite dans le temps. Les mots clés utilisés ont été : breast - lobular carcinoma - neoadjuvant chemotherapy. Nous avons pu noter 18 études rétrospectives, 3 études prospectives, et 3 méta-analyses. Elles nous ont permis de faire le point sur le degré de chimiosensibilité des CLI, l'impact de la CTN sur le taux de conservation mammaire, ainsi que sur la survie sans récurrence et la survie globale.

Les carcinomes lobulaires infiltrants sont-ils chimiosensibles ?

La CTN devrait permettre une réduction de la taille des tumeurs et influencer la stratégie thérapeutique des cancers du sein [3 ; 9 ; 10 ; 11]. Les critères histologiques et biologiques de mauvaise réponse à la chimiothérapie sont plus fréquents dans le groupe

des CLI par rapport à celui des CCI [7 ; 12 ; 13]. En effet les CLI sont caractérisés par une forte expression en récepteurs oestrogéniques, un bas grade histologique (1 et 2), une faible expression des récepteurs HER2, une absence de mutation du gène P53 [3 ; 4 ; 7 ; 10 ; 9].

Wentzel [12] dans une étude prospective notait une positivité en récepteurs oestrogéniques dans 86% pour les CLI versus 52% pour les CCI ($p < 0,001$), une absence de surexpression des récepteurs HER2 dans 84% pour les CLI versus 69% pour les CCI ($p < 0,001$), un grade 3 de Elston et Ellis dans 16% pour les CLI versus 46% pour les CCI ($p < 0,0001$). Chacune de ces caractéristiques est un facteur indépendant de faible chimiosensibilité. Les CLI du sein sont par conséquent moins chimiosensibles que les carcinomes canaux infiltrants [7 ; 8]. Le type histologique carcinome lobulaire est un facteur indépendant de faible chimiosensibilité en analyse univariée mais non en analyse multivariée [14]. En d'autres termes, le groupe des CLI ne présentant pas les caractéristiques sus-citées, répondent aussi bien à la chimiothérapie que les CCI. De façon globale, comparées aux CCI, les CLI sont peu chimiosensibles. En comparant la réponse des cancers du sein à la chimiothérapie néoadjuvante, Mathieu et al [7], ont noté une réponse clinique complète de 58% dans les CCI contre 0% dans les CLI ($p = 0,001$). Judy et al [9] ont noté également une réponse clinique faible (10%) des CLI à la chimiothérapie néoadjuvante par rapport aux CCI (59%). Cette faible chimiosensibilité est également notée sur les réponses histologiques partielles et complètes. Dans une méta-analyse regroupant 9 études rétrospectives, 3 études randomisées, et une méta-analyse, Farese et al [1], ont noté que la réponse histologique complète était de 10% en moyenne pour les CCI contre 2% pour les CLI. Le même constat a été fait avec des protocoles à base d'anthracyclines, sans anthracyclines ou

Tableau I: réponse histologique à la CTN des CLI versus CCI [7 ; 10 ; 12 ; 14]

Auteurs	Réponse partielle			Réponse complète		
	ILC	CCI	P value	ILC	CCI	P value
Cocquyt	68	87	0,015	0	15	0,006
Mathieu	-	-	-	0	10,7	0,04
Tubianna-Hulin	-	-	-	1	9	0,002
Wenzel	68	87	0,005	3	20	0,009

incluant des taxanes. Ce qui permet de conclure que la faible chimiosensibilité des CLI est non protocole dépendant [1 ; 10 ; 14]. Dans le tableau I, sont résumés des taux de réponses histologiques comparatifs après une CTN.

En somme, La chimiothérapie néo-adjuvante n'entraîne presque jamais de réponse histologique complète dans les CLI. Dans les CCI, une réponse complète histologique s'obtient dans environ 10% des cas. Les résidus tumoraux ganglionnaires après une chimiothérapie néo-adjuvante sont également plus fréquents dans les CLI (59% versus 48%) [14]. Cristofanilli et al [15] ont noté également une fréquence plus importante des N+ après CTN chez les CLI versus CCI avec plus de 4N+ (41% versus 26%; $P = 0,001$). Il faut par conséquent savoir arrêter la CTN chez les non répondeurs et passer à une autre stratégie thérapeutique [16].

En raison de leur richesse en récepteurs aux œstrogènes, les CLI se sont révélés très hormonosensibles en adjuvant [4]. Ils constituent une entité distincte des cancers du sein qui répond très bien à l'hormonothérapie adjuvante [4 ; 7 ; 17]. Rakha et al [4] dans une étude prospective comparative (415 CLI et 2901 CCI), avec un recul de 20 ans, ont conclu à une bonne réponse à l'hormonothérapie avec un gain sur la survie globale à 10 ans, supérieur pour les CLI par rapport aux CCI. Bien entendu cette réponse est observée en adjuvant et non en néo-adjuvant. Mais son efficacité en adjuvant suscite un espoir en néo-adjuvant [3 ; 4 ; 9 ; 13]. Dixon dans une étude rétrospective de 63 CLI exprimant fortement les récepteurs ostrogéniques, chez des femmes ménopausées, traitées par du letrozole en néoadjuvant, a noté une réponse clinique dans 66% des cas après 3 mois de traitement dont 9 cas de réponses complètes et 39 cas de réponses partielles. La chirurgie conservatrice a été possible dans 31 cas avec 81 % de succès. L'hormonothérapie en néo-adjuvant n'est cependant pas encore un standard pour les CLI et reste du ressort des essais cliniques.

Chimiothérapie néo-adjuvante (CTN), chirurgie conservatrice (CC) et CLI

La chimiothérapie néo-adjuvante était initialement utilisée pour rendre opérables des cancers du sein non opérables d'emblée (inflammatoire, >T2) [18 ; 19]. Elle a ensuite eu l'indication dans les tumeurs du sein opérables d'emblée pour permettre d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice [3]. Dans les CLI, le bénéfice de la chimiothérapie néo-adju-

vante, est remis en question pour deux raisons: la médiocrité des réponses histologiques complètes [7 ; 10 ; 12 ; 14], la non amélioration du taux de chirurgie conservatrice [7 ; 12 ; 9 ; 19 ; 20]. Le type histologique lobulaire infiltrant serait un facteur indépendant prédicteur de non éligibilité à la chirurgie conservatrice et l'intérêt de la CTN reste à prouver [12 ; 17 ; 19 ; 21]. Deux études (une rétrospective et une méta-analyse) se sont consacrées spécifiquement aux rapports entre chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie conservatrice dans les carcinomes lobulaires infiltrants [3 ; 9]. Leurs résultats sont contradictoires.

Bourghy et al [9] dans une étude rétrospective repartissaient en deux groupes 284 CLI : 84 patientes ont eu une CTN et 200 patientes ont eu une chirurgie première. La chirurgie a été conservatrice dans 17% des cas dans le groupe CTN contre 43% dans le groupe chirurgie première ($p = 0,0001$). Mais tenant compte de la taille initiale moyenne des tumeurs dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de taux de chirurgie conservatrice, de mastectomie de rattrapage ou de récurrence après chirurgie conservatrice (1,2% versus 0,5%, $p=0,5$). Ils conclurent que la CTN n'a pas d'impact sur le taux de chirurgie conservatrice dans les CLI.

Cette étude garde l'avantage d'inclure un nombre important de CLI. Cependant, elle présente des biais de part son caractère rétrospectif. Vingt sept pour cent (27%) des patientes du groupe CTN ont été exclues de l'analyse par manque de précision sur la taille tumorale initiale ou après la CTN. Outre une taille tumorale moyenne plus importante dans le groupe des CTN (4,9 cm versus 2,5 cm, $P < 0,0001$) dont ils ont tenu compte, il y avait une proportion notable de tumeurs inflammatoires (T4, $p < 0,0001$), et des N2 et N3 dans ce groupe. La proportion de tumeur pour lesquelles une CTN a peu de chance de permettre une conservation était donc plus importante dans le groupe CTN. Nous pensons que cela a pu influencer négativement l'impact de la CTN sur le taux de conservation mammaire. Il est par conséquent difficile de tirer une conclusion fiable sur la base de cette étude. Les auteurs eux même n'excluent pas, malgré les résultats auxquels, ils sont parvenus, la possibilité d'une amélioration du taux de chirurgie conservatrice dans les CLI par la CTN [9].

Fitzal et al [3] ont mené une étude sur la base des

données de trois études prospectives incluant 258 CCI et 67 CLI. Pour mieux appréhender l'impact de la CTN, la population a été divisée en quatre groupes selon les indications initiales de la chirurgie : conservatrice, conservatrice et finalement mastectomie, mastectomie, mastectomie et finalement chirurgie conservatrice après la CTN.

Dans le groupe des CLI, la mastectomie était l'indication initiale dans 70% (47 patientes) des cas et 45% (21 patientes) d'entre elles ont finalement eu une chirurgie conservatrice après la CTN. Pour les CCI, l'indication initiale de mastectomie était de 66,66% (171 patientes) et 52% (89 patientes) d'entre elles ont finalement eu une chirurgie conservatrice après la CTN.

Il y a donc un impact positif réel de la CTN sur le taux de chirurgie conservatrice sans différence statistiquement significative pour les patientes chez qui une mastectomie était l'indication initiale, que la tumeur soit lobulaire ou canalaire (45% versus 52%, $p=0,561$).

Le taux de mastectomie de rattrapage (R1) n'était pas non plus statistiquement significatif entre CCI et CLI après chirurgie conservatrice (2% pour CCI et 10% pour CLI, $p=0,110$). Les auteurs conclurent que le type histologique n'était pas un facteur prédictif de non éligibilité à la chirurgie conservatrice après CTN, ni de récurrence après une chirurgie conservatrice.

Cette étude garde la particularité d'avoir scindé les patientes en quatre groupes permettant de mieux appréhender l'intérêt d'une CTN dans les CLI. Cependant l'inclusion pour la CTN concernait les tumeurs dès que la taille était supérieure à 2 cm. Ainsi, des tumeurs pouvant bénéficier d'emblée d'une chirurgie conservatrice (taille entre 2 et 3 cm) ont pu être incluses.

Nous pensons que cela a pu surestimer l'impact positif (45%) de la CTN sur le taux de chirurgie conservatrice dans leur étude. En somme, il est plausible que la CTN améliore le taux de chirurgie conservatrice dans les CLI mais cet impact reste à quantifier. Impact de la CTN sur la survie sans récurrence et la survie globale des CLI

En comparant les CCI et les CLI de façon générale, Wasif et al [2] notaient que les CLI avaient une survie spécifique meilleure à 5 ans pour toutes les tumeurs N0. Par contre pour les N+, la différence de survie spécifique devenait non significative.

Pour Fitzal et al [5], la chirurgie conservatrice après

une réponse partielle ou totale suite à une CTN n'est pas un facteur de récurrence locale quand l'indication initiale était une mastectomie. La survie sans récurrence était respectivement de 81% et 91% pour les patientes ayant eu une mastectomie et celles ayant eu une chirurgie conservatrice ($p=0,79$). Par contre pour les patientes n'ayant pas répondu à une CTN, la survie sans récurrence était statistiquement différente entre chirurgie conservatrice et mastectomie (66% versus 90%, $p=0,0004$).

Le type histologique n'est pas un facteur indépendant de récurrence locale. La faible chimiosensibilité des CLI est certes responsable d'un nombre limité de traitement conservateur [6] mais ne semble pas avoir un impact négatif sur la survie sans récurrence [7 ; 14]. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le taux de récurrence entre les CLI et les CCI après un traitement conservateur (10% versus 2,7%, $p=0,135$).

Les principaux facteurs de récurrence restent la non expression de récepteurs aux œstrogènes, la surexpression en HER2, le jeune âge, un grade histologique élevé, l'absence d'une radiothérapie adjuvante [7 ; 22 ; 23 ; 24].

La faible chimiosensibilité des CLI n'affecte pas non plus la survie globale [1 ; 4 ; 14]. Cependant la bonne réponse à l'hormonothérapie adjuvante peut rendre ces interprétations superflues. Rakha et al [4] ont étudié l'impact de l'hormonothérapie adjuvante avec un recul de 25 ans et ont montré que la survie globale en l'absence d'hormonothérapie était meilleure pour les CCI comparés aux CLI ($P=0,02$). L'inverse s'observait en cas d'hormonothérapie adjuvante. L'hormonothérapie est donc un facteur pronostic dans les CLI et son effet

CONCLUSION

Les CLI sont de mauvais répondeurs à la CTN de façon générale. Nous suggérons de définir deux groupes de CLI. Un groupe non répondeur à la CTN, pour lequel la chirurgie se veut d'emblée, soit une mastectomie ou une conservation selon le stade au diagnostic de la tumeur. Ce sont les tumeurs ER+, HER2-, de bas grade de Elston et Ellis (1, 2).

Le deuxième groupe correspondrait aux carcinomes lobulaires infiltrants ER-, HER2+, haut grade de Elston et Ellis qui sont des potentiels répondeurs à la CTN.

L'impact de la CTN sur le taux de conservation mammaire est source de controverses, mais il est

plausible que la CTN améliore le taux de chirurgie conservatrice dans les CLI, bien que cet impact reste à quantifier. La survie sans récurrence et la survie globale des CLI ne sont pas influencées par leur faible chimiosensibilité.

REFERENCES

- 1) Farese SA, Aebi S. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: systemic treatment. *Breast Dis.* 2008;30:45-52.
- 2) Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1862-9.
- 3) Fitzal F, Mittlboeck M, Steger G, Bartsch R, Rudas M, Dubsy P, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the rate of breast conservation in lobular-type breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):519-26.
- 4) Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008 Jan;44(1):73-83.
- 5) Fitzal F, Riedl O, Mittlboeck M, Dubsy P, Bartsch R, Steger G, et al. Oncologic safety of breast conserving surgery after tumour downsizing by neoadjuvant therapy: a retrospective single centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):121-8.
- 6) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, Valero V, Gianni L, Eiermann W et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600-8.
- 7) Mathieu MC, Rouzier R, Lombart-Cussac A, Sideris L, Koscielny S, Travagli JP, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):342-51.
- 8) Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: The relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012;21(3):289-95.
- 9) Boughey JC, Wagner J, Garrett BJ, Harker L, Middleton LP, Babiera GV, et al. Neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular carcinoma may not improve rates of breast conservation. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1606-11.
- 10) Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, Praet MM, Schelfhout VR, Silva OE, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):361-7.
- 11) Sadetzki S, Oberman B, Zippel D, Kaufman B, Rizel S, Novikov I, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(6):480-7.
- 12) Wenzel C, Bartsch R, Hussian D, Pluschnig U, Altorjai G, Zielinski CC, et al. Invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epidoxorubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104(1):109-14.
- 13) Purushotham A, Pinder S, Cariati M, Harries M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast ? *J Clin Oncol.* 2010 1;28(22):3552-4.
- 14) Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, Guinebretière JM, Bouita L, Cohen-Solal C, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol.* 2006;17(8):1228-33.
- 15) Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, Kau SW, Broglio K, Theriault RL, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23:41-48.
- 16) Batsis C. Strategy for nonresponder breast cancer patients to neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2011;18 Suppl 3:S286-7; author reply S288-9.
- 17) Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, Thomas J. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):871-7.
- 18) Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol.* 2006;7:869-74.
- 19) Kadri A. Inactivation of E-cadherin and less sensitivity of lobular breast carcinoma cells to chemotherapy. *Breast* 2006, 15:30.
- 20) Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE. A prospective trial of preoperative chemotherapy in respectable breast cancer: predictors of breast conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol* 2002;9:228-234.
- 21) Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):55-62.
- 22) Bauman L, Barth RJ, Rosenkranz KM. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Ann Surg Oncol.* 2010;17 Suppl 3:325-9.
- 23) Dedes KJ, Fink D. Clinical presentation and surgical management of Invasive Lobular Carcinoma of the breast. *Breast disease* 2009, 30:31-37.
- 24) Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RA. Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. 2003;12(1):23-35.