

Les marqueurs prédictifs de réponse aux traitements néoadjuvants dans le cancer du sein localisé

Nabil ISMAILI*

Résumé

Le cancer du sein est un problème de santé publique dans le monde. C'est le premier cancer chez la femme dans le monde et le premier cancer au Maroc, tous sexes confondus. Les facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ont une valeur capitale dans l'orientation de la prise en charge thérapeutique. Notre travail est une mise au point sur les principaux facteurs prédictifs de réponse aux traitements néo-adjuvants et de préciser leurs rôles dans l'orientation thérapeutique en pratique clinique courante.

Mots clés : Cancer du sein ; facteurs prédictifs ; traitements néoadjuvants

Predictive markers of response to neoadjuvant treatments in early breast cancer

Abstract

Breast cancer is a public health problem worldwide. It is the first cause of cancer in women in the world and the first cause of cancer in Morocco. The predictive factors of response to neoadjuvant chemotherapy are of important role in the therapeutic management guidance. Our work aim to review the main predictors of response to neoadjuvant treatments and to clarify their roles in therapeutic orientation in current clinical practice.

Key words: Breast cancer; predictive factors; neoadjuvant treatments

Department of Medical Oncology, Cheick Khalifa International University Hospital, Mohammed VI University of Health Sciences (UM6SS), Casablanca, Morocco

* @ : nismaili@um6ss.ma

Introduction

Le cancer du sein (CS) est un problème majeur de santé publique dans notre pays. En se référant au registre de Casablanca, le CS représente de loin le premier cancer chez la femme avec une incidence évaluée à 40 nouveaux cas par 100.000 femmes. Le diagnostic est effectué à des stades avancés dans 30 à 40 % des cas, d'où la difficulté de prise en charge et la nécessité d'un arsenal thérapeutique très robuste avec l'intégration fréquente de la chimiothérapie comme traitement médical en plus de la chirurgie et de la radiothérapie [1-3].

Dans les stades localisés non métastatiques, nous distinguons deux situations cliniques ; le CS localisé opérable et le CS localisé non opérable d'emblée. Dans ces deux situations, la chimiothérapie néo-adjuvante trouve sa place dans la prise en charge multidisciplinaire. Dans la première situation, le but de la chimiothérapie néo-adjuvante est de traiter la maladie micro-métastatique, de réduire le volume de la tumeur pour faciliter le traitement conservateur et de tester la chimio-sensibilité de la tumeur. Dans la deuxième situation, le but du traitement néo-adjuvant est de rendre la tumeur opérable et d'améliorer la survie des patientes [4].

Les facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ont un rôle très important dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein en situation néo-adjuvante et influent sur nos décisions thérapeutiques.

Les facteurs pronostiques validés dans le cancer du sein non métastatique

Les facteurs pronostiques ont un impact majeur dans l'orientation de la prise en charge du CS. Plusieurs facteurs sont actuellement validés (Tableau I).

Tableau I : Les facteurs pronostiques dans le cancer du sein et les facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie

Facteurs	Marqueurs Pronostics		Marqueurs Prédictifs	
	Mauvais	Bon	Réponse à la CT	Résistance à la CT
Atteinte ganglionnaire	Présente	Absente	-	-
Taille tumorale	>2	<ou=2	-	-
Grade de la tumeur	3-2	1	-	-
RO	Négatif	Positif	Négatif	Positif
RP	Négatif	Positif	Négatif	Positif
KI67	>25	<10	>25	<10
HER2	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Oncotype DX SR	>30	<18	>30	<18
Mammaprint	Haut risque	Bas risque	Haut risque	Bas risque
uPA/PAI	Haut	Bas	-	-
CTC	Haut	Bas	-	-

RO : récepteurs ostrogéniques ; RP : récepteurs progestéroniques ; HER2 : *Human Epidermal Growth Factor 2* ; SR : score de récurrence ; uPA/PAI : activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur PAI ; CTC : cellules tumorales circulantes ; CT : chimiothérapie

Le stade, en se basant sur la classification TNM mis à jour en 2010, est un facteur pronostique validé (Tableaux II et III) [5].

Le facteur pronostique le plus important est l'atteinte ganglionnaire et le degré de cette atteinte (nombre de ganglions atteints sur le curage axillaire). L'âge jeune est un facteur pronostique validé. La taille tumorale, dont la valeur pronostique est devenue incertaine avec l'avènement des nouvelles classifications et signatures moléculaires. Le grade tumoral 2 et 3 vs 1, est un facteur pronostique robuste. L'absence d'expression des récepteurs hormonaux constitue un facteur important de mauvais pronostic et prédictif de réponse à la chimiothérapie. L'index de prolifération et le KI67 sont des facteurs importants. L'expression ou

l'amplification de HER2 est un facteur pronostique et prédictif de réponse à la chimiothérapie. Cependant l'avènement des thérapies ciblées anti-HER2 a amélioré significativement le pronostic de ce sous-type. Les nouvelles signatures moléculaires, comme l'Oncotype-DX et le MammaPrint sont actuellement validés comme facteurs pronostiques et prédictifs. L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur (PAI-1) sont deux protéines impliquées dans la fibrinolyse. Ils sont considérés comme facteurs pronostiques. Le taux élevé des cellules tumorales circulantes est un facteur de mauvais pronostic [6, 7].

Tableau II : Classification TNM histologique du cancer du sein simplifiée

Taille tumorale (T)	
TO	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1a	0,1 cm – 0,5 cm
T1b	0,5 cm – 1 cm
T1c	
T2	1 cm – 2 cm
T3	2 cm – 5 cm
T4	Extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
T4a	Extension à la paroi thoracique
T4b	Atteinte de la peau
T4c	T4a et T4b
T4d	Carcinome inflammatoire
Adénopathies régionales (N)	
NO	Pas d'envahissement des ganglions régionaux
N1mi	Micrométastase
N1	1-3 ganglions axillaires
N2	4 à 9 ganglions axillaires
N3	10 ganglions axillaires ou plus
Métastases à distance (M)	
MO	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau III : Regroupement par stades/groupes pronostiques

Stades	Taille	Adénopathies régionales	Métastases à distance	Situations cliniques	Survie à 5 ans (%)
Stade O	Tis	N0	M0	Carcinome in situ	-
Stade IA	T1	N0	M0	Stades localisés opérables d'emblé	80-90
Stade IB	T0	N1mi	M0		
	T1	N1mi			
Stade IIA	T0	N1	M0		
	T1	N1	M0		
	T2	N0	M0		
Stade IIB	T2	N1	M0	Stades localement avancés non opérables d'emblé	50-60
	T3	N0	M0		
Stade IIIA	T0	N2	M0		
	T1	N2	M0		
	T2	N3	M0		
	T3	N1 ou N2	M0		
Stade IIIB	T4	Tous N	M0		
	Tous T	N3	M0		
Stade IV	Tous T	Tous N	M1	Stades métastatiques	20

La réponse histologique complète

La réponse histologique complète (RHC) est définie par l'absence de résidu tumoral sur la pièce opératoire et sur les ganglions, après un traitement néo-adjuvant. C'est un facteur pronostique validé par plusieurs études prospectives testant la chimiothérapie néo-adjuvante. Récemment, une mise à jour de l'essai princeps du groupe NSABP-B18, le premier essai qui a objectivé l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline a confirmé l'impact pronostique majeur de la réponse histologique complète que ce soit sur la survie sans rechute ou sur la survie globale [8]. Sur une compilation des données des essais NSABP-B18 et B-27, les patientes qui ont eu une réponse histologique complète, ont une survie significativement plus longue comparativement aux patientes qui ont gardé une maladie résiduelle [9].

Le taux de RHC varie dans les études entre 3 et 17 % à cause de l'hétérogénéité tumorale [4]. La RHC est actuellement considérée comme un critère de jugement principal dans les essais randomisés évaluant les traitements néo-adjuvants.

Les principaux facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante

Les facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ont une valeur capitale dans l'orientation de la prise en charge thérapeutique du CS opérable ou localement avancé. Plusieurs marqueurs sont actuellement validés (Tableau I) [6].

Le type histologique

Une analyse rétrospective de 6 essais randomisés, incluant des patientes ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante, objective un taux de RHC de 1,7 % chez les patientes porteuses d'un carcinome lobulaire infiltrant vs 11,6 % chez les patientes porteuses d'un carcinome canalaire infiltrant [10]. Par conséquent le carcinome lobulaire infiltrant est un facteur de mauvaise réponse à la chimiothérapie.

L'expression des récepteurs hormonaux

Le CS est un cancer hormono-dépendant. Il exprime les récepteurs hormonaux dans plus de 70 % des cas. Les récepteurs hormonaux sont des récepteurs intranucléaires à facteurs de croissance (œstrogène comme facteur de croissance) qui s'activent suite à la liaison de leur ligand, l'œstrogène. Ils exercent leur fonction de stimulation de la prolifération suite à sa translocation au niveau du noyau où ils agissent comme facteurs de transcription. Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation des récepteurs hormonaux. Le complexe cycline

D1/CD4-6 augmente l'activation des récepteurs hormonaux. Ce complexe est impliqué dans le phénomène de résistance à l'hormonothérapie. L'expression des récepteurs hormonaux est considérée comme un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie et un facteur prédictif de résistance à la chimiothérapie. L'absence d'expression des récepteurs hormonaux est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie, c'est un facteur pronostique défavorable. Sur une analyse de 1731 patientes traitées par chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes, 13 % ont eu une RHC. Les patientes qui ont eu une RHC présentaient des tumeurs de haut grade et plus fréquemment des récepteurs hormonaux négatifs [11].

L'amplification de HER2

HER-2 est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase intracellulaire appartenant à la famille des *Epidermal Growth Factor Récepteur* (EGFR). Il est surexprimé dans 15 à 20 % des CS. Le pronostic des tumeurs HER2-positifs a été radicalement modifié par l'introduction des traitements anti-HER2 en situation néo-adjuvante, adjuvante et métastatique. Dans les essais cliniques évaluant les traitements néo-adjuvants des CS HER2-positif, le taux de RHC a atteint 50 à 60 % dans le groupe recevant un traitement anti-HER2 vs 26 % dans le groupe sans traitements anti-HER2 (chimiothérapie seule) [12-14].

Dans l'essai de phase 3 *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer* (NOAH), le taux de RHC dans le groupe recevant trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2, est de 45 % vs 23 % dans le groupe sans Trastuzumab [13].

Un essai plus récent, *Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patient with locally advanced, inflammatory, or early-breast cancer* (NeoSphere), a évalué l'impact du double blocage par pertuzumab et trastuzumab plus docetaxel pendant 6 cycles en néoadjuvant sur le taux de RHC. Comme attendu,

le taux de RHC a été significativement supérieur de 45,8 % dans le bras double blocage vs 29 % dans le bras trastuzumab seul [14].

Les marqueurs de prolifération

Les tumeurs ayant un grade anatomopathologique élevé semblent plus sensibles à la chimiothérapie. Trois marqueurs de prolifération analysés avant et après la chimiothérapie :

- La fraction de phase S est peu utilisée en pratique, lorsqu'elle est > 8 %, le taux de RHC est significativement supérieur [15].
- L'index mitotique : Dans une étude, le taux de RHC est plus élevé quand l'IM est >17 pour 10 champs [16].
- Le Ki67 : C'est un marqueur prédictif de réponse. Dans une étude, le taux de RHC est significativement supérieur, lorsque le Ki67 très élevé (supérieur à 42 %) [16].

La classification moléculaire

Elle se base sur l'expression de gènes impliqués dans le pronostic du CS [16]. Elle a une valeur pronostique et prédictive. Elle subdivise le CS en 4 sous-classes moléculaires (Tableau IV).

Tableau IV : Sous-classes moléculaires du cancer du sein [8, 16, 17]

Sous-type	Expression RH	Expression HER2	Réponse à l'hormonothérapie	Réponse à la chimiothérapie	Pronostic
Luminal A	Oui IP Bas (<15 %)	Non	Oui	Peu sensible	Très bon
Luminal B	Oui IP élevé	Possible	Oui	Oui	Intermédiaire
HER2	Non	Oui	Oui	Oui	intermédiaire
<i>Basal like</i>	Non	Non	Non	Oui	Mauvais

RH : récepteurs hormonaux ; IP : index de prolifération

Sur la dernière mise à jour de l'essai du groupe NSABP-B18, une analyse de l'influence du taux de RHC sur le pronostic a été effectuée. Cette analyse suggère que chez les patientes appartenant aux sous-types liminales A et B, la persistance d'un résidu tumoral ne constituait pas un facteur de mauvais pronostic, alors que dans les sous-types HER2-positif et basale-like, la RHC constitue un facteur de bon pronostic [8].

Les signatures génétiques

Se sont des signatures obtenues à partir d'expression de gènes impliqués dans le pronostic du CS. Ces signatures ont également des valeurs prédictives de réponses à la chimiothérapie.

Oncotype-Dx

L'oncotype-DX est un score de récurrence, c'est une signature génomique obtenue à partir de 21 gènes. Ce score est devenu une référence pour l'indication de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes porteuses d'un CS localisé, sans atteinte ganglionnaire, avec des récepteurs hormonaux positifs [17]. L'essai TAILORx est un essai conduit pour valider le score Oncotype-Dx comme facteur prédictif et pronostique. Cet essai a reparti les patientes en 3 groupes randomisés : un groupe de bas risque (SR ≤10) recevant un traitement hormonal ; un groupe de risque intermédiaire (SR 11-25) avec deux sous-groupes : un traité par hormonothérapie et l'autre par chimiothérapie plus hormonothérapie ; et un groupe de haut risque (SR>25) recevant une chimiothérapie plus hormonothérapie. Les résultats préliminaires de cet essai rapportent ceux du groupe de bas risque, lesquels confirment l'excellent pronostic des patientes ayant un SR ≤10 et traitées uniquement par hormonothérapie [18]. Un autre essai clinique a randomisé les patientes en 4 groupes en fonction du score de récurrence. Dans le groupe de haut risque, les patientes ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante avec un taux de RHC de 14,3 %, alors que dans les 3 groupes restants, aucune RHC n'a été obtenue [19].

Autres signatures moléculaires

D'autres signatures génomiques ont été validées. Le score MAMMAPRINT a été validé par l'essai prospectif MINDACT [20].

Les cellules tumorales circulantes

Les cellules tumorales circulantes (CTCs) ont surtout une valeur pronostique. Leur valeur prédictive n'est pas encore démontrée. En effet, l'essai français Remagus a suggéré que le taux de détection des CTCs n'était pas corrélé à l'obtention d'une RNC. Par ailleurs, la détection de CTCs est un facteur de mauvais pronostic [21].

Les cytokératines comme marqueurs tumoraux

Les protéines du cytosquelette sont des protéines du filament intermédiaire. Les cytokératines constituent une famille de plus de 20 différentes protéines exprimées spécifiquement par les cellules épithéliales. L'expression des cytokératines varie en fonction du type de la cellule épithéliale. Le TPS, ou *Tissue Polypeptide Specific antigen*, est un marqueur tumoral circulant dans le CS. Il mesure un antigène déterminant associé avec la cytokératine 18 humaine. C'est un marqueur de l'activité de la cellule tumorale contrairement aux marqueurs relatifs au volume tumorale (ex : Ca-153). La détection du TPS circulant à une valeur dans le diagnostic précoce de rechute. Le taux de référence de TPS chez les patientes porteuses de CS à une valeur pronostique. L'évaluation du niveau de TPS durant le traitement indique la réponse et la réponse rapide est corrélée à un pronostic favorable. En se basant sur les études publiées ces 15 dernières années, le TPS a montré son étroite corrélation avec la réponse clinique. C'est un indicateur de progression meilleure que le Ca15-3. Une étude par Van Dalen et al. a montré que la sensibilité du TPS pour détecter une progression de la maladie est de 83 % vs 30 % avec le Ca15-3 [22].

Conclusion

L'identification de marqueurs prédictifs de réponse au traitement a un rôle majeur dans l'orientation de la prise en charge des CS en 2017.

Il apparaît clairement que les déterminants robustes pour orienter le traitement néo-adjuvant sont : a- le type histologique (canaulaire vs lobulaire) ; b- l'expression des récepteurs hormonaux, oestrogéniques et progestéroniques ; c- l'amplification/surexpression du gène *HER2* ; d- Le degré de prolifération (Ki67, index mitotique) ; e- signatures moléculaires : classification moléculaire, ONCOTYPE-DX, Mamaprin ; f- la découverte de nouveaux marqueurs passe actuellement par l'augmentation des ressources en recherche fondamentale.

Points essentiels

- Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique dans notre pays.
- La réponse histologique complète est un facteur de bon pronostic validé.
- L'expression des récepteurs hormonaux est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie.
- Le pronostic des cancers du sein HER2+ est amélioré. La surexpression de HER2 est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie et aux traitements anti-HER2.
- Les tumeurs ayant un grade anatomopathologique élevé sont plus sensibles à la chimiothérapie.
- Les sous classes moléculaires HER2+ et triple négatif et une signature moléculaire de haut risque sont des facteurs prédictifs de réponse histologique complète.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Torre LA et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Bouchbika Z et al. Cancer incidence in Morocco: report from Casablanca registry 2005-2007. *Pan Afr Med J.* 2013;16:31.
3. Tazi MA et al. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008. *E Cancer Medical Science.* 2013;7:338.
4. Bensouda Y et al. Predictive factors of response to anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39(2):81-6.
5. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastSmall.pdf>
6. Choi M et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(3):475-89.
7. Rastogi P et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85.
8. Nicolini A et al. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer : Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2017 Sep 4. pii: S1044-579X(17)30052-4.
9. Katz A et al. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):55-62.
10. Guarneri V 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(7):1037-44.
11. Buzdar AU 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(16):3676-85.
12. Gianni L et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.
13. Gianni L et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.
14. Vincent-Salomon A et al. Breast Cancer Study Group. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy *Eur J Cancer.* 2004;40(10):1502-8.
15. Perou CM et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
16. Goldstein LJ et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4063-71.
17. Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14.
18. Bear HD et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer : A multicenter trial. *J Surg Oncol.* 2017;115(8):917-23.
19. Cardoso F et al; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
20. Pierga JY et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):7004-10.
21. Ismaili N et al. Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective cohort study in a single institution. *BMC Res Notes.* 2010;3:247.
22. Van Dalen A et al. The prognostic significance of increasing marker levels in metastatic breast cancer patients with clinically complete remission, partial remission or stable disease. *Int J Biol Markers.* 1998;13(1):10-5.