

Critères de choix d'une chimiothérapie néoadjuvante

Selection criterions of neoadjuvant chemotherapy

J. Gligorov, A. Fajac, M. Antoine, K. Kerrou, I. Thomassin, R. Rouzier, J.-P. Lotz, J.-F. Bernaudin et S. Uzan

Mots clés : chimiothérapie néoadjuvante, critères de choix

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, selection criterions

Principes de la chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein

Différentes conférences de consensus et recommandations nationales et internationales ont tenté de définir les indications des traitements néoadjuvants des cancers du sein [1-4]. Nous aborderons ici essentiellement les indications et modalités de ces traitements en excluant une partie de la question des traitements antihormonaux néoadjuvants pour lesquels à ce jour le niveau de preuve d'intérêt reste moindre malgré un intérêt en recherche [1-3] clinique [5]. Les dernières recommandations pour la pratique clinique de Nice Sain-Paul-de-Vence ont permis d'établir trois indications qui sont [6] :

- les tumeurs initialement inopérables d'emblée d'un point de vue carcinologique ;
- les tumeurs initialement opérables mais non accessibles à un traitement chirurgical conservateur d'emblée ;
- l'utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux.

Tumeurs initialement inopérables d'emblée d'un point de vue carcinologique (T4 [cancers inflammatoires et non inflammatoires] et/ou N2)

Elles représentent entre 5 % et 10 % des cancers du sein au moment du diagnostic initial. Le traitement néoadjuvant est alors proposé pour rendre possible une chirurgie carcinologique à la suite consistant dans la très grande majorité des cas en une mastectomie avec curage axillaire. L'approche néoadjuvante impacte la survie des patientes en rendant l'exérèse carcinologique possible mais aucun essai de phase III n'a été à ce jour proposé pour valider cette indication qui est considérée comme un standard sur les données d'essais de phase II [1, 7]. Par ailleurs, le pronostic des cancers du sein inflammatoire a ainsi rejoint celui des cancers localement avancés [8].

Tumeurs initialement opérables mais non accessibles à un traitement chirurgical conservateur d'emblée

L'appréciation de l'indication d'une mastectomie est multifactorielle et chirurgical-dépendante. Hormis les tumeurs histologiquement prouvées multicentriques ou celles infiltrant plus de deux quadrants mammaires, une chirurgie conservatrice peut théoriquement s'envisager sous couvert d'obtenir des marges histologiquement saines. Par ailleurs, la prise en charge des tumeurs volumineuses ou multifocales est techniquement difficile non pas pour l'exérèse mais pour le remodelage glandulaire, c'est-à-dire l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant. Cette dualité est parfaitement illustrée par les critères d'inclusion des essais de phase III où sont mélangées très souvent des tumeurs allant de T1 à T3. Classiquement, une taille supérieure à 3 cm reste une indication de mastectomie et le critère d'inclusion des patientes dans la majorité des essais cliniques de phase III, même si les recommandations internationales admettent que toute patiente ayant une indication de chimiothérapie adjuvante est potentiellement candidate à une chimiothérapie néoadjuvante s'il existe un doute quant à la possibilité de réaliser un geste chirurgical premier conservateur [1]. On comprend donc qu'il puisse y avoir au sein de cette indication de traitement néoadjuvant des motivations d'ordre oncologique et des motivations d'ordre esthétique. Pour les premières, le facteur limitant la chirurgie conservatrice est essentiellement lié à la taille tumorale et pour le second à la taille du sein et le rapport volume du sein/volume de la tumeur [1, 6].

Utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux

Si l'approche néoadjuvante a historiquement permis d'optimiser la prise en charge carcinologique et esthétique des cancers du sein volumineux et/ou localement avancés, elle a également permis d'améliorer l'impact thérapeutique des traitements systémiques. En effet, même si à ce jour il n'est pas démontré (en dehors des cancers carcinologiquement inopérables d'emblée) qu'une approche néoadjuvante ait modifié la survie d'une population particulière de cancers du sein, il est démontré qu'elle n'a pas non plus d'effet délétère permettant son utilisation à des fins de recherche, même en l'absence d'indications carcinologiques et/ou à visée esthétique. L'analyse rétrospective des bases de données concernant les études néoadjuvantes a permis aujourd'hui de mieux identifier les populations sensibles aux thérapeutiques systémiques [9], ainsi que l'impact de ces thérapeutiques sur le taux de conservation mammaire [10] et le devenir de la maladie *via* l'obtention d'une réponse complète histologique. Cette approche s'est donc révélée être un outil prédictif et pronostique essentiel [11], particulièrement utile dans les approches de recherche clinique [1, 6] voire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [12], allant même pour certaines remettre en question l'approche adjuvante sans approche néoadjuvante [13, 14].

Force est d'ailleurs de constater que tant dans le domaine des traitements antiHER2 que dans celui des traitements antihormonaux, l'évaluation de l'efficacité de nouveaux médicaments est passée par une phase de développement parallèle en situation métastatique et néoadjuvante avant la mise en place des essais en situation adjuvante. Il s'agit du cas de l'évérolimus en association avec le létrozole [15] et du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docetaxel [16].

Agents utilisés

Sont exclus de ce chapitre les traitements antihormonaux néoadjuvants.

L'évolution des modalités de la chimiothérapie néoadjuvante a suivi trois étapes majeures.

Une première étape consista à comparer et valider le fait que cette approche n'était pas moins efficace que la chimiothérapie adjuvante. Cette première étape a également permis de suggérer que l'obtention d'une réponse complète histologique

(pCR) puisse être un *surrogate marker* de l'efficacité au long cours des schémas de traitements utilisés puisqu'il était fortement suggéré un lien entre pCR et survie [17, 18].

La seconde étape a consisté en l'exploration de différents schémas de chimiothérapie permettant d'optimiser les modalités d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante.

L'étape la plus récente consista à intégrer les thérapies ciblées antiHER2 en situation néoadjuvante associées ou non à la chimiothérapie néoadjuvante « classique ».

Les équipes françaises [19, 20] et italiennes [21] furent les premières à démontrer la possibilité de transformer une indication initiale de mastectomie en chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante. Lors de la première étape, plusieurs essais randomisés de phase III ont comparé une chirurgie première suivie d'un traitement adjuvant contre une chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie (tableau I). Ces essais avaient pour objectif d'évaluer l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la réduction du taux de mastectomies qui était donc souvent l'objectif principal des études.

L'essai randomisé le plus pur est celui de l'Institut Bergonié [22] qui explorait la place du traitement néoadjuvant uniquement pour des tumeurs relevant initialement d'une mastectomie. L'essai B-18 du NSABP a été le premier grand essai randomisé de phase III à évaluer chez plus de 1 000 patientes ces deux approches. Il a permis de conclure à un taux de réponse clinique de 80 % après une chimiothérapie néoadjuvante qui comportait alors du cyclophosphamide et des anthracyclines [23].

La méta-analyse de Mauri, publiée en 2005, regroupe 4 000 femmes ayant participé à 9 essais prospectifs comparant chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante. Elle montre qu'il n'y a pas de différence en termes de survie globale (SG) (HR = 1,00, IC95 = 0,90-1,12) ni en termes de survie sans rechute métastatique (SSRM) entre les deux modalités thérapeutiques [24]. Plus récemment, Mieog *et al.* [25] ont conduit une même analyse de la littérature regroupant 5500 patientes ayant participé à 14 études randomisées. La SG 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 une chimiothérapie néoadjuvante (RR = 0,71 ; IC95 = 0,67-0,75), sans que cela impacte la survie sans récurrence locorégionale (SSRLR) (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).

En dehors des conclusions sur les taux de conservation mammaire, certaines de ces études ont retrouvé rétrospectivement un lien entre la qualité de la réponse histologique de la maladie (au niveau du sein et/ou des ganglions axillaires) après traitement néoadjuvant et la survie (sans rechute et/ou globale) [17, 31-36]. La qualité de la réponse histologique permettrait donc de disposer d'un paramètre pronostique supplémentaire et d'une évaluation de l'impact des chimiothérapies sur la survie dans une approche néoadjuvante, en émettant toutefois comme réserve que la définition de cette réponse histologique complète était parfois très différente d'une étude à l'autre, ce qui sera revu ultérieurement.

La seconde étape a consisté à comparer différents régimes et différentes stratégies de chimiothérapies néoadjuvantes dans des essais de phase III avec comme objectif principal le taux de pCR. La plupart des études concluent en fait à une amélioration de la pCR avec les nouveaux schémas de chimiothérapie intégrant les taxanes, plutôt administrés selon un schéma séquentiel et plutôt dans des populations déjà chimio-sensibles comme les cancers non hormono-dépendants et HER2 positifs (tableaux II et III). Ces données ont permis de générer des hypothèses de travail en ce qui concerne la sélection des populations sensibles à un traitement néoadjuvant [9, 37, 38] et celles qu'il fallait possiblement écarter de cette approche [1-3].

Toutefois, même si toutes ses études posent en théorie la question similaire de l'optimisation du traitement, elles sont très difficilement comparables les unes aux autres puisque :

- les modalités d'administration des taxanes sont différentes (concomitantes ou séquentielles, toutes les 3 semaines ou hebdomadaires) ;
- il existe des différences importantes de dose-intensité des anthracyclines, du cyclophosphamide, des taxanes ;
- il existe également des différences de durée de traitement entre les bras des études.

Au total, même s'il existe indiscutablement une amélioration de la pCR avec ces nouveaux schémas comparés aux anciens, peu d'études ont permis d'établir que la différence de taux de pCR était surtout due à l'adjonction d'une chimiothérapie au mécanisme d'action différent plutôt qu'à l'allongement de la durée d'un traitement dans une population sensible à la chimiothérapie. Seule l'étude du groupe d'Aberdeen a permis d'établir que non seulement l'adjonction de 4 cycles de docétaxel après 4 cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante comportant des anthracyclines permettait d'augmenter le taux de réponse complète histologique

Tableau I. Essais de phase III de chirurgie première *versus* chimiothérapie néoadjuvante.

	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR	Tx CC (%)	Tx RL (%)	SG (%)	Recul médian
Institut Bergonié [22]	272	T > 3 cm	EVM-MTV	ND	0/63	32 vs 20 vs 22 NS	68 vs 64 NS	124 mois
Institut Curie [26]	390	T2-3 Preméno.	FACx4	ND	77/82	27 NS	65 vs 60 NS	105 mois
Royal Marsden Hospital [27]	293	T0-4 N0-1	MMM	7 %	78/90 <i>p</i> < 0,003	3 NS	63 vs 70 NS	10 ans
NSABP B18 [23, 28]	1 493	T1-3	ACx4	13 %	60/68	20 vs 18 NS	55 vs 55 NS	16 ans
EORTC 10902 [29]	698	T1-3	FEC60 x4	4 %	26/40	10 vs 9,4 NS	82 vs 84 NS	5 ans
ECTO [30]	1 355	T > 2 cm	AT-CMF	20 %	34/63 <i>p</i> < 0,001	6 vs 7 NS	84 NS	76 mois

pCR : réponse complète histologique, Tx CC : taux de conservation chirurgicale, TxRL : taux de rechute locale, SG : survie globale, EVM : épirubicine, vincristine, méthotrexate, MTV : mitomycine, vindésine, thiotépa, FAC : 5-fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, MMM : mitoxantrone, mitomycine, méthotrexate, AC : doxorubicine, cyclophosphamide, FEC60 : 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide, AT : doxorubicine, paclitaxel, cmf : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile.

mais surtout que c'est au sein de la population des patientes répondeuses cliniquement à ce premier traitement que l'amplitude du bénéfice du docétaxel était la plus grande, comme si l'efficacité à un premier traitement prédisait l'efficacité au second et inversement [39, 40] et que la poursuite des anthracyclines dans une population sensible était moins efficace que le passage à un traitement par docétaxel.

L'étude Gepartrio qui a inclus des patientes présentant des cancers à différents stades a exploré dans le sous-groupe des patientes ayant des cancers inflammatoires et localement avancés l'impact d'une nouvelle stratégie néoadjuvante comparée à la poursuite de la même en cas de non réponse clinique après deux cycles d'une chimiothérapie néoadjuvante comportant du docétaxel de la doxorubicine et du cyclophosphamide. Cette étude ne retrouve pas non plus d'impact d'un changement stratégique dans cette population [41].

Ces essais successifs ont permis de confirmer notamment dans la population HER2 :

- que la population HER2 bénéficiait plus de la chimiothérapie néoadjuvante en termes de pCR ;
- que par ailleurs l'adjonction d'un traitement antiHER2 à la chimiothérapie améliore le taux de pCR ;
- qu'actuellement la double inhibition HER2 améliore encore le taux de pCR ;
- qu'il semble que le trastuzumab reste le traitement de référence antiHER2 même si sa combinaison avec d'autres traitements ciblés est prometteuse [16].

En résumé, les résultats des essais thérapeutiques en situation néoadjuvante de ces trente dernières années ainsi que l'évolution des stratégies thérapeutiques permettent à ce jour de retenir qu'une chimiothérapie de référence en situation néoadjuvante est une poly-chimiothérapie comportant des anthracyclines et des taxanes plutôt selon un schéma séquentiel. Un traitement antiHER2 en association aux taxanes permet par ailleurs d'améliorer l'efficacité dans la population HER2 positive. L'évaluation de l'action des traitements néoadjuvants est successivement passée d'un objectif carcinologique qui était de rendre opérable des patientes qui ne l'étaient pas à un objectif esthétique consistant à faciliter la conservation mammaire et finalement à un objectif pronostique en essayant d'augmenter le taux de réponse complète histologique corrélé à la survie dans au moins deux populations que sont les cancers du sein triple négatifs [42] et les cancers du sein HER2 positifs [43]. Ceci a été récemment démontré à partir de la base de donnée des études du groupe allemand AGO [44] et les autorités

Tableau II. Principaux essais de phase II-III comparant deux schémas différents de chimiothérapie néoadjuvante.

	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR (%)	Tx CC (%)	Tx RL (%)	SG (%)	Recul médian
NSABP B27 [46, 47]	2411	T1c-3	AC/AC-D/AC puis D	14/ 26 $p < 0,001$	62 63	8,5/4,7 5,5	75 75 NS	78 mois
Aberdeen [39, 40, 48]	162	T > 3 cm ou N2	CVAP suivi de CVAP ou D	16 / 34 $p = 0,03$	48/67	NR	78/97 $p = 0,05$	60 mois
MD Anderson [49]	174	T 1-3	FAC/P	8/17 $p = 0,11$	40/53 $p = 0,3$	NR	NR	23 mois
SICOG [50, 51]	200	T3-4	CddpEP - EP	22/14 $p = 0,02$	24/15	NS	82/69 $p = 0,07$	74 mois
ACCOG [52]	363	T > 3 cm	AC/AD	24/21 NS	24/27	NR	84/86	32 mois
EORTC-NCIC-SAKK [53]	448	T4 et/ou N2,N3	FEC / EC (DD)	14/10 NS	NR	NR	53/51	66 mois
AGO [54]	567	T > 3 cm	4EP/6IDD	10/18 $p = 0,008$	54/63 $p = 0,04$	NR	77/83 $p = 0,041$	55 mois
TOPIC [55]	426	T > 3 cm	AC/ECddpf	16/16 NS	63/66 $p = 0,19$	NR	74/82 $p = 0,18$	60 mois
GEPAR DUO [56]	915	T2-3 N0-2	AC-D/AD (DD)	14,3/7 $p < 0,001$	63/58 $p = 0,05$	NR	NS mais tendance	64 mois
GEPAR TRIO [41, 57]	2090	T2-T4 N0-N2	DAC puis en fonction de la réponse clinique DAC/VIca	NS	NR	NR	NR	NR
GEPAR QUATRO [58, 59]	1509	T1c-T4	EC-D/ EC-DCa/ EC-D-Ca (T2b st HER2+)	22,3/19,5/22,3 NS	NS	NR	NR	NR

pCR : réponse complète histologique, Tx CC : taux de recrute locale, TxRL : taux de recrute locale, SG : survie globale, NR : non rapporté NS : non significatif, AC : doxorubicine, cyclophosphamide, D : CVAP : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone, D : docétaxel, FAC : 5fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, P : paclitaxel ; CddpET : cisplatine, épirubicine, paclitaxel, EP : épirubicine, paclitaxel, AD : doxorubicine, docétaxel, IDD : schéma dose-intensité comportant épirubicine et paclitaxel avec G-CSF, ECddpf : épirubicine, cisplatine, 5fluorouracile, EC : épirubicine, cyclophosphamide, Ca : capécitabine, T2b ; trastuzumab, VIca : vinorelbine, capécitabine, DD : dose densité.

de régulation américaines ont évoqué la possibilité d'enregistrer de nouveaux traitements à partir de résultats d'essais en situation néoadjuvante [45].

Tableau III. Protocoles de chimiothérapie dans les cancers du sein HER2 positifs. Principaux essais explorant l'impact des traitements antiHER2 ou les stratégies d'association avec la chimiothérapie sur le taux de pCR.

	Phase	n	Critères inclusion	Type de chimio	pCR (%)
Essais explorant l'adjonction de trastuzumab à une chimiothérapie classique comportant des anthracyclines					
MD Anderson [60]	II rand.	64	T1- 4	P-FEC / P+Tzb-FEC+Tzb	26 60*
Shimizu <i>et al.</i> [61]	II rand.	125	T1-4	EC-wkP / EC-wkP+Tzb	24 50
Pierga <i>et al.</i> [62]	II	120	T1-4	EC-D / EC-D+Tzb	19 26
Noah [63]	III	235	T1-4	AP-P-CMF / AP+Tzb-P+Tzb- CMF+Tzb	19 38*
Geparquattro [64]	III	445	T1-4	EC+Tzb-D(+/-Ca) / EC+Tzb-D(+/- Ca)+Tzb	16 32*
Geparquinto [65]	III	620	T1-4	EC+Tzb-D+Tzb / EC+Lp-D+Lp	31* 22
Essais explorant l'adjonction de trastuzumab à une chimiothérapie ne comportant pas d'anthracyclines					
Guiu <i>et al.</i> [66]	II	69	T1-4	D(+/-Cbcd)+Tzb	39
Harris <i>et al.</i> [67]	II	40	T3-4	Vi+Tzb	20
Wildiers <i>et al.</i> [68]	II	50	T4 N2-3	DCa+Tzb	40
Essais explorant la double inhibition HER2					
NEOALTTO [69]	III	455	T2-4	wkP+Lp wkP+Tzb wkP+Tzb+Lp	20 28 47*
NEOSPHERE [70]	II	417	T2-T4	D+Tzb D+Pzb D+Tzb+Pzb Tzb+Pzb	29 24 46* 17*

* : différence statistiquement significative avec le bras de référence, pCR : réponse complète histologique, Tzb ; trastuzumab ; Lp : lapatinib ; Pzb : pertuzumab, P : paclitaxel ; wkP : paclitaxel hebdomadaire ; D : docétaxel ; Vi : vinorelbine ; Ca ; capécitabine ; Cbcdca : carboplatine ; cmF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5fluorouracile ; EC : épirubicine, cyclophosphamide, FEC 5fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide.

Évaluation de l'action

Les modalités d'évaluation des traitements néoadjuvants dépendent des objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante.

- Si l'objectif est celui de rendre la tumeur accessible à un traitement chirurgical carcinologique alors l'évaluation portera sur la réduction tumorale et la possibilité de réaliser un traitement chirurgical.
- Si l'objectif est celui d'éviter une mastectomie, alors l'évaluation portera également avant tout sur la réduction tumorale mais en précisant les possibilités de réaliser un traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante.
- Si l'objectif est d'améliorer le pronostic de la maladie en sélectionnant des populations sensibles aux traitements alors l'évaluation portera sur le taux de pCR puisqu'il est corrélé à la probabilité de guérison *via* la survie sans récurrence et la survie globale.

Par ailleurs, s'il n'est pas démontré à ce jour de différence de survie entre stratégie néoadjuvante et adjuvante pour les tumeurs opérables d'emblée, il est essentiel de s'assurer de l'absence de progression tumorale sous traitement.

On conçoit donc que les informations fournies par l'approche néoadjuvante permettent d'établir :

- les critères prédictifs de réponse en fonction des critères initiaux de la tumeur et/ou de la patiente ;
- le pronostic de la maladie après chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie en fonction du résidu tumoral après traitement et potentiellement de la tumeur initiale.

L'évaluation de l'action de la chimiothérapie néoadjuvante est classiquement réalisée pendant le traitement utilisant l'examen clinique et des moyens d'imagerie. Toutefois, l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante est jugée par l'analyse anatomopathologique du résidu tumoral *via* le taux de pCR.

Suivi de la réponse sous traitement

L'intérêt théorique de pouvoir prédire la qualité de la réponse finale serait de modifier la stratégie thérapeutique dès la fin de la première cure (modification du protocole de chimiothérapie néoadjuvante ou intervention chirurgicale immédiate). Cependant, il faut pondérer l'intérêt de cette évaluation car la plupart des schémas de chimiothérapie sont de type séquentiel, la réponse n'étant évaluée

qu'à la fin des deux phases et il n'existe que peu de preuves d'un niveau suffisant indiquant l'intérêt de modifier le protocole en cas de maladie peu réactive afin d'améliorer le taux de pCR [40, 41].

L'examen clinique reste essentiel [31]. L'étude Geparduo a cependant permis de montrer les limites de ce dernier en ce qui concerne sa sensibilité et sa corrélation à la réponse histologique [71].

L'imagerie a donc toute sa place. La mammographie a une sensibilité supérieure à l'examen clinique, mais avec un taux de faux positifs souvent plus important. Cette évaluation est fiable si, sur la mammographie initiale, il existe une masse (avec des contours clairement définis sur au minimum 50 % de la surface) et/ou des microcalcifications associées. Cependant, la persistance de microcalcifications sur l'examen final ne préjuge pas de la persistance de lésions résiduelles. L'évaluation n'est pas fiable en cas de distorsion architecturale ou de masse à contours masqués sur plus de 50 % de la circonférence [72]. L'échographie mammaire présente également des résultats controversés. La meilleure corrélation est obtenue lorsque la lésion est hypoéchogène par rapport aux tissus adjacents (aspect fréquent dans les seins denses en mammographie), ce qui rend les deux examens très complémentaires. L'échographie est peu fiable pour estimer les réponses fragmentées notamment si les lésions mesurent moins de 7 mm [73]. L'apport du doppler couleur semble intéressant puisqu'il augmenterait la sensibilité et la valeur prédictive négative lors de l'évaluation finale mais avec comme limite la faible reproductibilité de la technique.

Les études publiées et colligées dans le travail récent de l'EUSOMA confirment toutes la supériorité de l'IRM pour évaluer la réponse thérapeutique comparativement à l'examen clinique ou au bilan conventionnel mammo-échographique [74]. Les modes de réponse en IRM sont de trois types : absence de rehaussement, diminution concentrique de taille du rehaussement initial ou aspect fragmenté de la réponse avec présence en lieu et place de la lésion primaire de rehaussements multiples souvent de petite taille. Dans ce dernier cas, l'évaluation de la taille résiduelle est peu fiable et ce type de réponse doit inciter fortement à la réalisation d'un geste radical. Par ailleurs, l'aspect morphologique de la lésion initiale peut apporter des éléments pronostiques en faveur d'une réponse comme une masse de grande taille présentant un hyper-signal central en pondération T2 (évocateur de nécrose) ou un rehaussement en masse homogène. En revanche, la présence d'un rehaussement multinodulaire ou une prise de contraste « non-masse » auront statistiquement moins de chance d'évoluer vers une pCR sous traitement [75].

La diminution de plus de 30 % de la taille tumorale (selon les critères RECIST) après le premier cycle de chimiothérapie néoadjuvante est un argument en faveur de l'obtention d'une pCR [76]. Pour Partridge *et al.*, le volume tumoral (calculé en délimitant le rehaussement sur chaque coupe et en sommant le nombre de pixels obtenus par coupe) est un élément plus prédictif que l'estimation sur 2 dimensions de la taille tumorale (critères OMS) [77]. L'absence de réponse après un ou deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante est un élément fiable surtout pour définir les patientes mauvaises répondeuses (mais l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle le font aussi très bien) comme l'a montré l'équipe de Loo *et al.* sur 54 patientes où une diminution de moins de 25 % après 2 cycles prédisait l'absence de réponse complète dans 95 % des cas [78].

Il existe également dans plus de 80 % des cas une corrélation entre l'intensité du rehaussement initial et le volume tumoral résiduel [79]. Une étude récente a montré que l'IRM de diffusion (sans injection de produit de contraste) permettait de détecter de manière aussi sensible que l'examen injecté la présence d'un reliquat tumoral (96 % *versus* 89 %) [80]. En revanche, la quasi-totalité des travaux sont en accord pour considérer que le coefficient de diffusion apparent (ADC) n'est pas un élément permettant, avant la mise en place de la chimiothérapie néoadjuvante, de faire un tri entre les patientes potentiellement répondeuses ou non [80, 81].

Enfin, l'imagerie métabolique par scintigraphie au 18-FDG semble également intéressante en ce qui concerne l'évaluation précoce de la réponse au traitement. Cette technique permet tout d'abord une meilleure stadification de la maladie initiale permettant de mieux détecter les maladies métastatiques non diagnostiquées par les techniques standard [82]. La scintigraphie au 18-FDG et son évolution après traitement avant le second [83] ou le troisième cycle [84, 85] semblent prédictives de la réponse sous traitement et corrélées à la pCR comme le retrouvent les données d'une méta-analyse récente reprenant les données de 19 essais ayant étudié chez 920 patientes le lien entre la variation de SUV sous chimiothérapie néoadjuvante et la réponse complète histologique [86]. Les auteurs retrouvent pour cet examen une sensibilité de 84 % (IC 95 %, 78-88 %), une spécificité de 66 % (IC 95 %, 62-70 %), une valeur prédictive positive de 50 % (IC 95 %, 44-55 %) et une valeur prédictive négative de 91 % (IC 95 %, 87-94 %). Par ailleurs, il semble qu'une étude de la décroissance précoce (après un ou deux cycles) du SUV soit plus intéressante en termes de prédiction de réponse qu'une évaluation retardée (précision de 76 % *vs* 65 %, $p = 0,001$). La TEP-TDM au 18-FDG semble donc même supérieure à l'imagerie mammaire classique et

l'évaluation précoce de la réponse pourrait permettre à l'avenir non seulement de prédire les tumeurs sensibles au traitement avec une probabilité élevée de pCR mais encore plus d'identifier les tumeurs peu sensibles permettant d'envisager des stratégies thérapeutiques, avec d'autres classes thérapeutiques, notamment dans les essais de thérapies ciblées [83, 84, 87, 88].

Par ailleurs, l'imagerie métabolique semble également corrélée aux caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur mammaire qui sont également des paramètres prédictifs de réponse tumorale [89, 90].

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont permis d'identifier des sous-groupes tumoraux au sein desquels la sensibilité à une chimiothérapie, notamment néoadjuvante, est différente [91]. En effet, il semble que les populations triples négatives et HER2 positives soient les plus sensibles à un traitement par chimiothérapie [92], par ailleurs, en dehors du type moléculaire, les cancers de grade élevé, non hormonodépendants, HER2 positifs, proliférants et plutôt de petite taille chez une patiente jeune ont plus de probabilité de répondre à une chimiothérapie que les autres [9, 37, 93-95].

Évaluation de la réponse complète histologique

Le taux de pCR est très variable entre les études s'établissant de 4 à 30 % en fonction du type de tumeurs initiales (cancer opérable d'emblée ou non), des cytotoxiques utilisés, de la finesse de l'analyse histologique (coupe de 0,5 ou 1 mm) et de la notion de réponse axillaire associée ou non. Toutefois, il est essentiel de noter que la définition même de pCR peut différer d'une étude à l'autre comme il est rappelé dans le tableau IV et la valeur pronostique de la pCR est surtout liée à l'absence de résidu tumoral invasif tant au niveau de la tumeur mammaire que des ganglions axillaires du curage.

Bénéfices et intérêts

Si l'on devait au final résumer les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante, il faudrait noter dans l'ordre :

- la possibilité de réaliser un traitement locorégional carcinologique et curatif chez des patientes présentant un cancer localement avancé et/ou inflammatoire ;
- la possibilité d'avoir un traitement chirurgical conservateur en cas de cancer volumineux ;

- la possibilité d'avoir une évaluation prédictive et pronostique d'un traitement systémique en situation non métastatique en étudiant le taux de réponse complète histologique et ainsi explorer les hypothèses biologiques de sensibilité ou résistance aux traitements administrés.

Tableau IV (partie 1). Évaluation de l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante *via* le taux de pCR.

	Réponse complète histologique pCR et impact pronostique démontré	Absence de réponse complète histologique
Aberdeen	<p>– Grade 5 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires situé à l'endroit où la tumeur était initialement présente</p> <p>Impact pronostique sur la SSM et la SG</p>	<p>– Grade 1 : altérations cellulaires tumorales sans diminution de taille</p> <p>– Grade 2 : diminution mineure du nombre de cellules invasives avec cellularité tumorale active toujours présente</p> <p>– Grade 3 : réduction modérée de la cellularité tumorale allant jusqu'à 90 %</p> <p>– Grade 4 : disparition quasi complète de l'activité tumorale invasive avec persistance de quelques « clusters »</p>
AJCC	Stade 0 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires.	Stade I à III : stadification en fonction de la classification pTpN après CNA et classement en stades Le pTpN après traitement néoadjuvant est dénommé γ TyN
Chevallier	Classe 1 : Disparition de toute tumeur invasive et <i>in situ</i> dans le sein et les ganglions	<p>– Classe 2 : présence de résidu <i>in situ</i> dans le sein sans autre cancer invasif dans le sein ou les ganglions</p> <p>– Classe 3 : présence d'un résidu tumoral invasif avec altération stromale (sclérose ou fibrose)</p> <p>– Classe 4 : pas ou peu de modification du cancer invasif</p>
EORTC	<p>Absence de résidu tumoral dans le sein et les ganglions</p> <p>Impact pronostique sur la SG</p>	Tumeur résiduelle
German Breast Group	<p>– Grade 5 : Aucun résidu tumoral viable (invasif ou non invasif) dans le sein et les ganglions.</p> <p>– Grade 4 : Pas de résidu tumoral viable dans le sein mais présence de ganglions envahis</p> <p>Impact sur la SSM et la SG</p>	<p>– Grade 3 : résidu tumoral viable non invasif dans le sein uniquement</p> <p>– Grade 2 : un ou plusieurs résidus tumoraux viables dans le sein \leq 5 mm</p> <p>– Grade 0-1 : autres situations</p>
Institut Curie (Pierga)	<p>Absence de résidu tumoral invasif dans le sein et les ganglions</p> <p>Impact pronostique sur la SSM et la SG</p>	Tumeur résiduelle

Tableau IV (partie 2). Évaluation de l'efficacité carcinologique de la chimiothérapie néoadjuvante *via* le taux de pCR.

	Réponse complète histologique pCR et impact pronostique démontré	Absence de réponse complète histologique
M.D. Anderson	Absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires. La présence d'un carcinome <i>in situ</i> ne modifie pas la classification Impact pronostique sur la SSM et la SG	Distinction entre résidu tumoral : – $\leq 1 \text{ cm}^3$ (incluant les résidus focaux à type de cellules isolées) – $> 1 \text{ cm}^3$
Milan Cancer Institute	Absence de résidu tumoral invasif dans le sein	Distinction entre : – bonne réponse tumorale avec $> 50 \%$ de réduction de la taille tumorale – réponse mineure ou absence de réponse en cas de réduction tumorale $\leq 50 \%$
Sataloff	Prise en compte de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires T-A/N-A ou T-A/N-B – T-A : disparition de tout cancer invasif ou résidu $< 5 \%$ de la surface tumorale initiale (sous forme de <i>foci</i> diffus ou sur un seul site) – N-A : pas de métastases ganglionnaires, effet thérapeutique total – N-B : pas de métastases ganglionnaires, pas d'effet thérapeutique Impact pronostique sur la SG	– T-B : effet thérapeutique estimé $> 50 \%$ – T-C : présence d'un effet thérapeutique mais $\leq 50 \%$ – T-D : pas d'effet thérapeutique – N-C : effet thérapeutique mais présence de métastases ganglionnaires – N-D : pas d'effet thérapeutique sur les métastases ganglionnaires

Au-delà de l'intérêt de ces traitements chez des patientes curables, le modèle néoadjuvant représente l'un des moyens les plus « élégants » d'explorer non seulement les différentes options de traitement systémique mais également les comparer entre elles. Par ailleurs, l'exposition de la tumeur primitive et son hôte à des agents thérapeutiques à un stade relativement précoce de la maladie permet idéalement d'étudier l'influence de paramètres biologiques de la tumeur et de l'hôte sur la réponse au traitement. Il nous a donc semblé particulièrement intéressant d'utiliser ce modèle afin d'étudier l'impact potentiel de la pharmacogénomique sur la réponse à la chimiothérapie par le docétaxel.

Références

1. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A *et al.* (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24: 1940-9

2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD *et al.* (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18: 1927-34
3. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R *et al.* (2003) International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2600-8
4. AROME (2011) Guidelines, minimal requirements and standard of cancer care around the Mediterranean Area: report from the Collaborative AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area) working parties. *Crit Rev Oncol/Hematol* 78: 1-16
5. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX (2010) Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 103:759-64
6. Ceugnart L, Coudert B, Dalenc F *et al.* (2011) RPC St Paul de Vence Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). *Oncologie*
7. Dawood S, Merajver SD, Viens P *et al.* (2011) International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 22: 515-23
8. Costa SD, Loibl S, Kaufmann M *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol* 28: 83-91
9. Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S *et al.* (2005) Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 8331-9
10. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L *et al.* (2004) Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 101: 918-25
11. Yuen AR, Halsey J, Fisher GA *et al.* (1999) Phase I study of an antisense oligonucleotide to protein kinase C- α (ISIS 3521/CGP 64128A) in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 5: 3357-63
12. Mamounas EP (2004) Tailoring loco-regional therapy with neoadjuvant chemotherapy: another step in the right direction. *Ann Surg Oncol* 11: 888-91
13. Smith IE, Kotsori A (2010) Designing adjuvant treatment based on biological measurements in the neoadjuvant setting. *Breast Cancer Res* 12 (Suppl 4): S16
14. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W *et al.* (2008) Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26: 814-9
15. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P *et al.* (2009) Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2630-7
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH *et al.* (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13: 25-32
17. Fisher B, Bryant J, Wolmark N *et al.* (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-85
18. Fisher ER, Wang J, Bryant J *et al.* (2002) Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 95: 681-95

19. Jacquillat C, Baillet F, Auclerc G *et al.* (1986) Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Drugs Exper Clin Res* 12: 147-52
20. Jacquillat C, Baillet F, Auclerc G *et al.* (1984) Breast cancer: chemotherapy preceding locoregional treatment with extension of the indications for conservative treatment. *Bull Cancer* 71: 354-60
21. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R *et al.* (1995) Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. *Cancer J Clin* 45: 227-43
22. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A *et al.* (1999) 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* 10: 47-52
23. Fisher B, Brown A, Mamounas E *et al.* (1997) 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* 15: 2483-93
24. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Instit* 97: 188-94
25. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ (2007) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 94: 1189-200
26. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B *et al.* (1994) Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 30A: 645-52
27. Makris A, Powles TJ, Ashley SE *et al.* (1998) A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 9: 1179-84
28. Fisher B (1999) From Halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *Eur J Cancer* 35: 1963-73
29. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP *et al.* (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-37
30. Gianni L, Baselga J, Eiermann W *et al.* (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27: 2474-81
31. Pierga JY, Mouret E, Laurence V *et al.* (2003) Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer* 39: 1089-96
32. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ *et al.* (1995) Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180: 297-306
33. Rastogi P, Buysse ME, Swain SM *et al.* (2011) Concurrent bevacizumab with a sequential regimen of doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and capecitabine as neoadjuvant therapy for HER2- locally advanced breast cancer: a phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *Clin Breast Cancer* 11: 228-34
34. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA *et al.* (2011) Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 117: 39-47

35. Chevallier B, Roche H, Olivier JP *et al.* (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 16: 223-8
36. Honkoop AH, van Diest PJ, de Jong JS *et al.* (1998) Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 77: 621-6
37. Rouzier R, Pusztai L, Garbay JR *et al.* (2006) Development and validation of nomograms for predicting residual tumor size and the probability of successful conservative surgery with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer* 107: 1459-66
38. Gianni L, Zambetti M, Clark K *et al.* (2005) Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7265-77
39. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK *et al.* (2002) Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 3 (Suppl 2): S69-74
40. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW *et al.* (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20: 1456-66
41. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P *et al.* (2008) Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 542-51
42. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR *et al.* (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1275-81
43. Untch M, Fasching PA, Konecny GE *et al.* (2011) Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 29: 3351-7
44. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30: 1796-804
45. Prowell TM, Pazdur R (2012) Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *New Engl J Med* 366: 2438-41
46. Bear HD (2007) Reaping the harvest from neoadjuvant therapy for breast cancer: reducing morbidity with sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* 95: 527-9
47. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD *et al.* (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26: 778-85
48. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK (2003) Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 79 (Suppl 1): S19-24
49. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL *et al.* (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 3412-7
50. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P *et al.* (2010) Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. *Ann Oncol* 21: 707-16

51. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P *et al.* (2006) Weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support vs triweekly epirubicin and paclitaxel in locally advanced breast cancer: final analysis of a sicog phase III study. *Br J Cancer* 95: 1005-12
52. Evans TR, Yellowlees A, Foster E *et al.* (2005) Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 23: 2988-95
53. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M *et al.* (2003) Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 21: 843-50
54. Untch M, Mobus V, Kuhn W *et al.* (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2938-45
55. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA *et al.* (2004) A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. *Ann Oncol* 15: 751-8
56. Jackisch C, von Minckwitz G, Eidtmann H *et al.* (2002) Dose-dense biweekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. *Clin Breast Cancer* 3: 276-80
57. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P *et al.* (2008) Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 100: 552-62
58. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S *et al.* (2010) Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2015-23
59. Bear HD (1998) Indications for neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Oncol* 25: 3-12
60. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK *et al.* (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-33
61. Shimizu C, Masuda N, Yoshimura K *et al.* (2009) Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. *Japan J Clin Oncol* 39: 484-90
62. Pierga JY, Delaloge S, Espie M *et al.* (2010) A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 122: 429-37
63. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375: 377-84

64. Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2024-31
65. Untch M, Loibl S, Bischoff J *et al.* (2010) Lapatinib vs trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of The GEPARQUINTO study (GBG 44) Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl) Abstract S3-1
66. Guiu S, Liegard M, Favier L *et al.* (2011) Long-term follow-up of HER2-overexpressing stage II or III breast cancer treated by anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 22: 321-8
67. Harris LN, You F, Schnitt SJ *et al.* (2007) Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 13: 1198-207
68. Wildiers H, Neven P, Christiaens MR *et al.* (2011) Neoadjuvant capecitabine and docetaxel (plus trastuzumab): an effective non-anthracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer. *Ann Oncol* 22: 588-94
69. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H *et al.* (2010) First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06/EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl): Abstract S3-3*
70. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H *et al.* (2010) Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study ('NeoSphere'). *Breast Cancer Res Treat SABCs (Suppl): Abstract S3-2*
71. Muller C, Caputo A, Schumacher M *et al.* (2007) Clinical response by palpation during primary systemic therapy with four dose-dense cycles doxorubicin and docetaxel in patients with operable breast cancer: further results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 43: 1654-61
72. Beresford M, Padhani AR, Goh V *et al.* (2005) Imaging breast cancer response during neoadjuvant systemic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 5: 893-905
73. Schott AF, Roubidou MA, Helvie MA *et al.* (2005) Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 92: 231-8
74. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46: 1296-316
75. Uematsu T, Kasami M, Yuen S (2010) Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *Eur Radiol* 20: 2315-22
76. Cheung YC, Chen SC, Su MY *et al.* (2003) Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 78: 51-8
77. Partridge SC, Vanantwerp RK, Doot RK *et al.* (2010) Association between serial dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic 18F-FDG PET measures in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Magn Reson Imag* 32: 1124-31
78. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S *et al.* (2008) Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. *Am J Roentgenol* 191: 1331-8
79. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C *et al.* (1994) Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 191: 633-8

80. Woodhams R, Kakita S, Hata H *et al.* (2010) Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 254: 357-66
81. Nilsen L, Fangberget A, Geier O *et al.* (2010) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 49: 354-60
82. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS *et al.* (2011) 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* 131: 117-26
83. Kolesnikov-Gauthier H, Vanlemmens L, Baranzelli MC *et al.* (2012) Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res Treat* 131: 517-25
84. Groheux D, Giacchetti S, Espie M *et al.* (2011) Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. *Eur J Nucl Med Molecul Imag* 38: 419-25
85. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM *et al.* (2007) [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Molecul Imag* 34: 1915-24
86. Wang Y, Zhang C, Liu J *et al.* (2012) Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 131: 357-69
87. Tafra L (2007) Positron Emission Tomography (PET) and Mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. *Ann Surg Oncol* 14: 3-13
88. Park SH, Moon WK, Cho N *et al.* (2012) Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 22: 18-25
89. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL *et al.* (2011) Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Molecul Imag* 38: 426-35
90. Keam B, Im SA, Koh Y *et al.* (2011) Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 11: 452
91. Prat A, Perou CM (2011) Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular oncology* 5: 5-23
92. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF *et al.* (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11: 5678-85
93. Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F *et al.* (2003) Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol* 22: 1319-25
94. Rouzier R, Coutant C, Incitti R *et al.* (2009) Breast cancer: nomograms to predict pathologic response after preoperative chemotherapy. *The Lebanese Med J (J Med Libanais)* 57: 89-92
95. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E *et al.* (2011) Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 125: 145-56