

SPECIAL ISSUES IN BREAST CANCER
**CANCER DU SEIN : PRÉDICTIVITÉ DE LA RÉPONSE
À LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE**

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/57-2/doc6.pdf>

Roman ROUZIER¹, Charles COUTANT¹, Roberto INCITTI², René NATOWICZ³,
Georges CHAHINE⁴, Serge UZAN¹, David ATALLAH⁵



Rouzier R, Coutant C, Incitti R, Natowicz R, Chahine G, Uzan S, Atallah D. Cancer du sein : Prédicativité de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. *J Med Liban* 2009 ; 57 (2) : 89-92.

Rouzier R, Coutant C, Incitti R, Natowicz R, Chahine G, Uzan S, Atallah D. Breast cancer : Nomograms to predict pathologic response after preoperative chemotherapy. *J Med Liban* 2009 ; 57 (2) : 89-92.

RÉSUMÉ • Si le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante peut être déterminé au sein d'une population, déterminer la chimiosensibilité réelle d'une tumeur donnée au niveau individuel est impossible. Le concept de chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes ayant un cancer du sein localisé est intéressant car il permet de connaître la chimiosensibilité d'une tumeur « in vivo ». L'utilisation d'un seul critère pour prédire l'efficacité d'une thérapeutique est possible en sénologie quand il s'agit d'utiliser des thérapeutiques ciblées. La chimiothérapie n'étant pas une thérapeutique ciblée, trouver un marqueur biologique prédictif de la réponse s'est révélé impossible jusqu'à maintenant. Le développement de modèles mathématiques et l'utilisation de la biologie moléculaire peut permettre de prédire la chimiosensibilité. La validation des travaux publiés est nécessaire mais les applications sont nombreuses.

ABSTRACT • If the benefit of adjuvant chemotherapy may be determined at the level of a population, to determine the real chemosensitivity of a tumor at the individual level is impossible. The concept of neoadjuvant chemotherapy in patients with localized breast cancer is interesting because it helps to know the chemosensitivity of a tumor "in vivo". It is possible to use a single criterion to predict the effectiveness of targeted therapies. The chemotherapy is not a targeted therapy, and to determine a biological predictive marker of the response has been impossible so far. The development of mathematical models and use of molecular biology may help to predict chemosensitivity. Initial results are promising. The validation of published works is necessary, but applications are numerous.

Le concept de chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes ayant un cancer du sein localisé est intéressant car il permet de connaître la chimiosensibilité d'une tumeur « in vivo ». Cependant, ce modèle est peu utilisé dans la pratique quotidienne. Le développement de modèles mathématiques, tels que la régression logistique, peut permettre de prédire la chimiosensibilité d'une tumeur en combinant les données cliniques et anatomopathologiques. Des applications directes immédiates sont évidentes : éviter une chimiothérapie néoadjuvante

quand celle-ci va à l'évidence être inefficace, choisir le traitement le plus adéquat entre deux régimes de chimiothérapie donnés. Ils peuvent également s'avérer utiles pour planifier des essais cliniques. Dans cet article, nous allons exposer la base scientifique de mise au point des modèles mathématiques et l'utilisation qui peut en être faite.

RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE
UN MODÈLE DE CHIMIOSENSIBILITÉ

Si le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante peut être déterminé au sein d'une population, déterminer la chimiosensibilité réelle d'une tumeur donnée au niveau individuel est impossible. En effet, l'histoire naturelle des cancers du sein est telle que la plupart des patientes seront guéries uniquement par la chirurgie. D'autres patientes, après la résection chirurgicale de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires, sont porteuses d'une maladie micrométastatique, qui ne peut être détectée par l'examen clinique ou les différents examens d'imagerie. C'est précisément une fraction de cette sous-population qui va bénéficier de traitements adjuvants avec une diminution du risque de récurrence. La chimiothérapie apparaît ainsi comme un traitement d'un risque métastatique et ses indications se basent sur l'évaluation d'une probabilité de maladie micrométastatique. Cependant, sachant qu'on ne sait pas déterminer quelles patientes sont micrométastatiques, il est impossible de déterminer l'efficacité des traitements

1. APHP, Hôpital Tenon, Département de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction & UPRES 4053, Université Pierre & Marie Curie (Paris VI), Paris.
2. Institut Mondor de Médecine moléculaire, Plate-forme génomique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.
3. Université de Paris-Est. ESIEE-Paris. Cité Descartes, Noisy-le-Grand, France.
4. Département d'Hématologie-Oncologie, CHU Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.
5. Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.

Auteur correspondant : Dr Roman Rouzier. Hôpital Tenon. Département de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, 4 rue de la Chine - 75571 Paris Cedex 20.
Tél. : +33 1 56 01 68 76 Fax : +33 1 56 01 60 62
e-mail : roman.rouzier@tmn.aphp.fr

adjuvants à l'échelon individuel. En situation néoadjuvante, la corrélation maintes fois rapportée entre la réponse pathologique complète et la survie fait de la réponse complète un marqueur évident de chimiosensibilité. Les facteurs cliniques et surtout les facteurs histologiques (petite taille tumorale, grade histopronostique élevé, statut négatif pour les récepteurs aux œstrogènes, statut HER2, index mitotique ou KI 67) associés à la réponse complète ont été rapportés à de nombreuses reprises depuis une dizaine d'année [1]. Cependant, le développement de nomogrammes et d'interfaces web combinant ces différents facteurs est plus récent. L'utilisation d'un seul critère pour prédire l'efficacité d'une thérapeutique est possible en sénologie quand il s'agit d'utiliser des thérapeutiques ciblées telles que le tamoxifène ou le trastuzumab. La chimiothérapie n'étant pas une thérapeutique ciblée, trouver un marqueur biologique prédictif de la réponse s'est révélé impossible jusqu'à maintenant. Dans le cadre de la prédictivité de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, plusieurs types de scores sont envisageables : les scores clinico-pathologiques et les scores faisant appel à des techniques plus modernes telles que les puces ADN. Ces scores peuvent par ailleurs être développés pour prédire aussi la possibilité de conservation mammaire, seul avantage clairement démontré de la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la chimiothérapie adjuvante. Dans cet article, nous nous focaliserons sur la réponse complète.

SCORES CLINICO-PATHOLOGIQUES

Plusieurs études, indépendantes les unes des autres, ont démontré que certaines caractéristiques cliniques et anatomopathologiques sont associées à la réponse aux chimiothérapies néoadjuvantes à base d'anthracyclines. Il apparaît alors envisageable de combiner les facteurs cliniques, histologiques et biologiques au sein de modèles mathématiques afin d'améliorer notre capacité de prédiction.

La méthode la plus simple est la régression logistique. Le principe du modèle de régression logistique est de modéliser le logarithme népérien du ratio des pourcentages par une équation linéaire :

$$\ln(P / (1/P)) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_i x_i = a + b X$$

où les coefficients a et b_1, b_2, \dots, b_i sont à déterminer et X est un vecteur de données connues x_1, x_2, \dots, x_i (récepteurs aux œstrogènes, grade, âge, etc.)

A partir de la modélisation :

$$\ln(P / (1/P)) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_i x_i = a + b X$$

on obtient :

$$P = 1/(1 + e^{-(aX + b)})$$

Ce pourcentage P peut donc être utilisé pour prédire la probabilité individuelle de réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante.

Notre équipe a créé et validé un modèle multivarié de régression logistique pour prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante [2]. Ce modèle est présenté sous forme de nomogramme mais aussi sous la forme d'une interface web comme adjuvant!online.(http://www.mdanderson.org/care_centers/breastcenter/dIndex.cfm?pn=448442B2-3EA5-4BAC-98310076A9553E63) (Figure 1). Ce modèle a été développé sur la série de l'Institut Gustave Roussy puis validé sur la série du M. D. Anderson Cancer Center.

mdanderson.org/care_centers/breastcenter/dIndex.cfm?pn=448442B2-3EA5-4BAC-98310076A9553E63) (Figure 1). Ce modèle a été développé sur la série de l'Institut Gustave Roussy puis validé sur la série du M. D. Anderson Cancer Center.

PROFIL D'EXPRESSION GÉNÉRIQUE

Les altérations moléculaires du cancer du sein sont nombreuses et complexes même si l'existence de classes moléculaires de cancer du sein est maintenant bien établie [3]. Certaines conduisent au cancer, d'autres concourent à un aspect phénotypique particulier, d'autres encore au caractère rapidement évolutif ou à la réponse à certains types de chimiothérapie. Parmi les méthodes de biologie moléculaire, certaines techniques permettent de déterminer la présence ou l'altération de nombreux gènes simultanément. Afin de prédire la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, plusieurs équipes ont rapporté l'utilisation d'*oligonucléotide chips* dont le principe repose sur l'hybridation des ARN extraits d'un prélèvement avec des segments d'ADN synthétisés in situ sur une « puce ». L'information multigénique est potentiellement plus prédictive de la réponse à un agent cytotoxique que l'information d'un seul gène.

L'approche utilisée est dite supervisée car elle se base sur l'information clinique déjà connue à propos de certains échantillons (qui constituent le *training set*). Un prédicteur peut être ainsi bâti et utilisé pour prédire le devenir de nouveaux échantillons (qui constituent le *validation set*) (Figure 2). Cette approche commence donc par l'analyse de cas dont le devenir est connu afin d'identifier des gènes dont l'expression diffère entre deux groupes et de générer un prédicteur multigénique. Ce prédicteur est basé sur un set de gènes unique et un algorithme de prédiction de classe [4-5]. Il existe plusieurs algorithmes : *diagonal linear discriminant analysis, support vector machines, k-nearest neighbors, majority vote, etc.*

Si les résultats préliminaires semblaient très prometteurs, la validation prospective et l'utilisation en routine

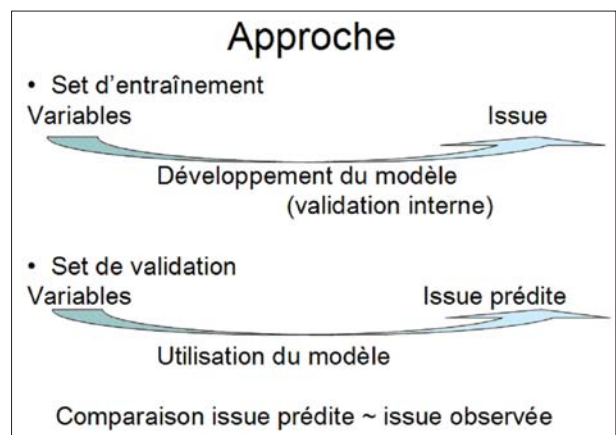


FIGURE 2

Approche supervisée pour créer et valider un prédicteur.

Initial Management

Preoperative chemotherapy: anthracycline-based chemotherapy x 3

Age: 40 years

Tumor size (TNM): 2

Initial diameter (mm): 40 mm

Histologic type: ductal/other

Histologic grade: 3

Estrogen receptor status: negative

Multicentricity: no

calculate

Probability of achieving pathologic complete response: **38 percent**
 Probability of residual invasive tumor less than 3 cm: **75 percent**
 Probability of breast conserving surgery: **69 percent**

Instructions for Physicians: Enter the patient's age, pretreatment tumor characteristics and select the appropriate preoperative treatment regimen. Click on "calculate" to determine the probability of achieving pathologic complete response and two other potentially helpful measures of response. Please note, that there is observed discrepancy between clinical/radiological tumor measurements and surgical pathological tumor size, therefore pretreatment tumor size and tumor size at surgery may not always correspond to each other.

Instructions for Patients: This program calculates the probability of having no invasive cancer left in the breast and lymph nodes (called pathologic complete response) after completion of preoperative chemotherapy. The probability of this very favorable outcome depends on your age, the characteristics of the cancer and the type of chemotherapy regimen that is going to be used. For example, a 10% probability of pathologic complete response means that 10 out of a 100 women will experience complete disappearance of the cancer after completion of preoperative chemotherapy.

©2008 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030
 1-800-392-1611 (USA) / 1-713-792-6161
[Legal Statements](#) | [Become a Patient](#) | [Make a Donation](#) | [Subscribe to Newsletters](#)

FIGURE 1. Exemple d'utilisation de l'interface web de prédiction de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

se heurtent à la diversité des régimes de chimiothérapies néoadjuvantes utilisés (et en particulier à l'utilisation de nouvelles molécules rendant ainsi les premiers prédicteurs caduques) et aux difficultés d'utilisation des puces en routine.

UTILISATIONS POSSIBLES DES SCORES

L'utilisation des scores clinico-pathologiques se heurte à leur caractère peu régime-spécifique et l'utilisation des scores basés sur les *micro-array* à leur caractère peut-être trop régime spécifique. Cependant le choix même d'une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas anodin. Si les résultats du NSABP-B18 [6] comparant chimiothérapie néoadjuvante et chimiothérapie adjuvante n'ont pas retrouvé de différences en terme de survie, il convient de noter que dans la dernière analyse (9 ans de recul), la chimiothérapie néoadjuvante était associée à une survie meilleure chez les femmes de moins de 50 ans par rapport

à la chimiothérapie adjuvante (survie globale : 71% versus 65%). L'inverse était observé chez les femmes de plus de 50 ans (survie globale : 75% versus 67%) et le test d'interaction était positif ($p = 0,04$). Ce résultat souvent ignoré du NSABP-B18 démontre bien que le choix même d'un traitement néoadjuvant par rapport à un traitement adjuvant doit être motivé autrement que par la taille tumorale. Les scores de prédictions de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante peuvent être utilisés pour cela. Il est plus logique de traiter les probables mauvaises répondeuses par chimiothérapie adjuvante ou bien par hormonothérapie néoadjuvante (dont l'efficacité semble similaire chez les femmes ménopausées ayant une tumeur avec récepteurs aux hormones).

Une autre utilisation envisageable concerne les essais cliniques. La réalisation d'essais randomisés est de plus en plus complexe et coûteuse. L'utilisation des nomogrammes dont la calibration est excellente (i.e. les probabilités prédites sont celles observées dans les popula-

tions de validation) peut permettre de comparer l'effet observé d'un nouvel agent avec l'effet théorique d'un régime classique. Cette utilisation permettrait de renforcer l'évaluation des phases II en maîtrisant les biais de sélection par l'intermédiaire des prédictions individuelles qu'apportent les nomogrammes.

En conclusion, le développement des scores de prédictions de sensibilité à la chimiothérapie néoadjuvante est une voie de recherche primordiale. Les utilisations possibles de ces scores dépassent la simple prédiction individuelle et l'information des patientes pour choisir un régime donné. Ils peuvent faire repenser les indications mêmes de chimiothérapie néoadjuvante et être utilisés pour le design d'essais thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer – a review. *Cancer* 2007 ; 110 : 2394-407.
2. Rouzier R, Puztai L, Delaloge S et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8331-9.
3. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Molecular subtypes of breast cancer respond differently to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Research* 2005 ; 11 : 5678-85.
4. Hess KR, Anderson K, Symmans WF et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4236-44.
5. Puztai L, Anderson K, Hess KR. Pharmacogenomic predictor discovery in phase II clinical trials for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 6080-6.
6. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 30 : 96-102.