

MARS 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Thésaurus

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS

/ Cancers de sous-type
histologique triple négatif

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de ces recommandations a été réalisée par l'INCa.

La Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), l'Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC), la Société française du cancer (SFC), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM), et les DSRC, la Ligue contre le cancer, Patients en réseau, Vivre comme avant et le Collectif Triplettes Roses ont été associés à ce travail.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a reçu l'avis favorable de la commission des expertises de l'Institut national du cancer le 05/02/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-06 en date du 18/03/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Registre-d-actes>

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements systémiques des cancers du sein localisés – Cancers de sous-type histologique triple négatif / Thésaurus, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, mars 2024.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
OBJECTIFS ET CIBLES	9
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION	10
STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE	10
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	11
RELECTURE NATIONALE	12
ORGANISATION DE L'EXPERTISE	13
DÉFINITIONS GÉNÉRALES	14
1.QUESTION 1 : « CANCERS DE STADE 1 : CHIRURGIE VS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ? »	16
1.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	16
1.1.1. Équation de recherche bibliographique.....	16
1.1.2. Critères de sélection des études.....	18
1.1.3. Résultats de la sélection bibliographique	18
1.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	19
1.2.1. Préambule.....	19
1.2.2. Synthèse des données	22
1.2.2.1. Pronostic des cancers de stade I	22
1.2.2.1.1. En fonction du sous-type histologique	22
1.2.2.1.2. En fonction de la taille tumorale	25
1.2.2.1.3. En fonction des TILs.....	36
1.2.2.1.4. En fonction du Ki-67	41
1.2.2.2. Taux de pCR après CTNA selon le stade clinique.....	43
1.2.2.3. Impact de la pCR sur la survie globale et la survie sans rechute.....	55
1.2.2.4. Données avec inhibition de PARP en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une mutation germinale BRCA1/2.....	61
1.2.2.5. Peut-on omettre la chirurgie mammaire et du creux axillaire après CTNA ?.....	62
1.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE.....	64
1.3.1. Pronostic des cancers de stade I	64
1.3.1.1. En fonction du sous-type histologique.....	64
1.3.1.2. En fonction de la taille tumorale.....	64
1.3.1.3. En fonction des TILs.....	64
1.3.1.4. En fonction du Ki-67	65
1.3.2. Taux de pCR après CTNA selon le stade clinique	65
1.3.3. Impact de la pCR sur la survie globale et la survie sans rechute.....	65
1.3.4. Données avec inhibition de PARP en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une mutation germinale BRCA1/2.....	66
1.3.5. Peut-on omettre la chirurgie mammaire et du creux axillaire après CTNA ?.....	66
1.4. RECOMMANDATIONS	67
REMERCIEMENTS	71

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	71
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	71
INSTITUT NATIONAL DU CANCER	71
RELECTURE NATIONALE (N=131).....	71
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE	75
ANNEXES : CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8^E ÉDITION DE L’AJCC	77
BIBLIOGRAPHIE.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)	11
Tableau 2 : Échelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007].....	15
Tableau 3 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse	19
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes atteintes d'un cancer du sein pT1a-bN0M0 en fonction du statut HER2 [ROUANET2014]	26
Tableau 5 : Résultats à 10 ans chez 714 patientes atteintes d'un cancer du sein pT1a-bN0M0 et principaux facteurs pronostiques [ROUANET2014]	27
Tableau 6 : Traitements reçus par les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 [VAZ-LUIS2014]	28
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patientes réparties selon la taille tumorale et le traitement [VAZ-LUIS2014]	29
Tableau 8 : Données de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 [VAZ-LUIS2014]	30
Tableau 9 : Caractéristiques des 351 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1N0 [XIN2020]	30
Tableau 10 : Chimiothérapie adjuvante selon l'âge et la taille tumorale [XIN2020]	32
Tableau 11 : Efficacité de la chimiothérapie en fonction de la taille tumorale [XIN2020]	33
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et de traitement des patients de la cohorte [STEENBRUGGEN2020]	34
Tableau 13 : HR ajustés pour la survie spécifique au cancer du sein [STEENBRUGGEN2020]	35
Tableau 14 : Caractéristiques des 441 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif selon le pourcentage de TILs [DE JONG2022]	36
Tableau 15 : Survie globale des patientes avec une taille tumorale T1a/b/c selon les niveaux de TILs [DE JONG2022]	37
Tableau 16 : Survie globale des patientes avec une taille tumorale T2/3 selon les niveaux de TILs [DE JONG2022]	38
Tableau 17 : Incidence cumulée d'une métastase à distance ou de décès à 3,10 et 15 ans ou d'une seconde tumeur maligne primitive à 3, 10 et 15 ans selon le niveau de TILs chez les patientes ayant une taille tumorale T1a/b/c [DE JONG2022]	38
Tableau 18 : Incidence cumulée d'une métastase à distance ou de décès à 3,10 et 15 ans ou d'une seconde tumeur maligne primitive à 3, 10 et 15 ans selon le niveau de TILs chez les patientes ayant une taille tumorale T2/3 [DE JONG2022]	39
Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai [PARK2019]	39
Tableau 20 : Caractéristiques cliniques des 1800 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif selon l'expression du Ki-67 [ZHU2020]	41
Tableau 21 : Taux de pCR en fonction du stade clinique au diagnostic [CROSBIE2023]	44
Tableau 22 : Caractéristiques cliniques des patientes réparties selon l'obtention ou non d'une pCR [CROSBIE2023]	44
Tableau 23 : Caractéristiques cliniques des patientes ayant obtenu une pCR [SIVINA2023]	47
Tableau 24 : Taux de pCR en fonction du régime de CTNA avec ou sans platine [SIVINA2023]	48
Tableau 25 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai [GLUZ2018]	50
Tableau 26 : Caractéristiques cliniques des 100 patientes incluses dans l'essai [SHARMA2021]	53

Tableau 27 : Analyse univariée des facteurs associés à l’obtention d’une pCR [SHARMA2021]	54
Tableau 29 : Estimations des SSE à 3,5 et 10 ans en fonction du score RCB pour les patientes atteintes d’un cancer du sein triple négatif [YAU2022].....	57
Tableau 30 : Estimations des SSR à distance à 3,5 et 10 ans en fonction du score RCB pour les patientes atteintes d’un cancer du sein triple négatif [YAU2022]	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CABG : carcinome adénoquameux de bas grade

CAK : carcinome adénoïde kystique

CCA : carcinome à cellules acineuses

CCHPI : carcinome à cellules hautes et à polarité inversée

CI : intervalle de confiance

CME : carcinome muco-épidermoïde

CMFL : carcinome métaplasique fibromatose-like

cN : classification N clinique et/ou d'imagerie

CS : carcinome sécrétoire

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

SSE : survie sans événement

EI : événements indésirables

Gy : Gray

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

HR : hazard ratio

INCa : Institut national du cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITT : intention de traiter

pCR : réponse histologique complète

pN : classification N pathologique

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NP : niveau de preuve

OMS : Organisation mondiale de la santé

SG : survie globale

OR : odds ratio

RBP : recommandations de bonnes pratiques

RCB : Residual Cancer Burden

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : récepteurs hormonaux

SSM : survie sans métastase

SSR : survie sans récurrence

SSRL : survie sans récurrence locale

sTILs : lymphocytes infiltrant le stroma tumoral

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

TILs : lymphocytes infiltrant la tumeur

UICC : Union for International Cancer Control

VACB : Vacuum Assisted Core Biopsy

INTRODUCTION

L'Institut national du cancer a déjà élaboré, en partenariat avec la Société française de sénologie et pathologie mammaire (SFSPM), plusieurs recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les cancers du sein (« Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques » en 2022, « Carcinome canalaire *in situ* » en 2015, « Cancer du sein infiltrant non métastatique » en 2012, « Cancer du sein *in situ* » en 2009).

La SFSPM a sollicité l'Institut national du cancer en 2022 pour produire des recommandations de bonnes pratiques dans le champ spécifique des traitements systémiques, en lien avec ces avancées. Deux projets sont menés en parallèle sur les cancers du sein localisés de sous-types :

- triple négatif, objet de la présente synthèse ;
- RE+/HER2-.

Les questions cliniques traitées dans l'expertise ont été identifiées par la SFSPM.

Le présent document concerne la première des trois questions cliniques intégrées dans l'expertise. Elle sera complétée après la finalisation de l'intégralité des travaux sur les deux autres questions.

Afin de faciliter la pratique clinique en rassemblant en un seul document toutes les conduites à tenir publiées avec la SFSPM sur la situation néoadjuvante, elle reprend également les recommandations SFSPM-INCa 2022 sur les Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques/ rubrique « En cas de chimiothérapie néoadjuvante à but de réduction tumorale ».

OBJECTIFS ET CIBLES

L'objectif de ces recommandations est d'actualiser les stratégies thérapeutiques en lien avec les nouveaux traitements systémiques disponibles et sur la base des nouvelles données publiées afin de disposer au niveau national de conduites à tenir cliniques consensuelles et à jour.

Ces recommandations de bonnes pratiques cliniques sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins des patientes confrontées aux cancers du sein, notamment aux oncologues médicaux, aux chirurgiens, aux oncologues radiothérapeutes, aux gynécologues médicaux et aux gynécologues obstétriciens, aux anatomopathologistes, aux radiologues, aux médecins nucléaires, etc.

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles chez qui est diagnostiqué un cancer du sein localisé de sous-type histologique triple négatif.

Il est rappelé que les recommandations ne permettent pas d'envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente, alimentées par les avis de la RCP.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée. La mise en œuvre d'études permettant de répondre aux questions pour lesquelles la littérature est encore parcellaire doit également être encouragée.

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre à la question clinique. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2013 et mai 2023 (dates précisées dans la partie décrivant la sélection bibliographique). Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études in vitro, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail. La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) et disponible sur son site.² Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

La rédaction de l'argumentation scientifique des recommandations a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

² Haute Autorité de Santé. Elaboration de recommandations de bonne pratique : méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010, mis à jour en janvier 2020.

Les recommandations ont été proposées par le groupe de travail sur la base de cette analyse de la littérature, et chaque fois que possible. Un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS, a été attribué à chaque recommandation en fonction du niveau de preuve des conclusions de la littérature sur lesquelles elles sont fondées (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts (AE).

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.	
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Avis d'experts

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par les traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type triple négatif. Le groupe de travail intègre également un représentant des réseaux de cancérologie (DSRC) ainsi que des représentantes de patientes atteintes de cancers du sein issues de l'association « Collectif Triplettes Roses ».

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après appel à experts relayé par les sociétés savantes ci-après : SFSPM, SFC, SFMPP, SFP, SFPO, Cours francophone supérieur sur les cancers du sein et cancers gynécologiques de Saint-Paul.

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé³.

La liste des experts du groupe de travail est présentée en fin de document.

RELECTURE NATIONALE

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce projet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire national. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des Dispositifs spécifiques régionaux du cancer et des sociétés savantes suivantes :

- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC) ;
- Société française du cancer (SFC) ;
- Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) ;
- Société de pharmacologie oncologique (SFPO) ;
- Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMMP) ;
- Société d'imagerie de la femme (SIFEM).
-

Par ailleurs, les associations suivantes ont proposé des noms de patientes relectrices : Ligue contre le cancer, Patients en réseau, Collectif Triplettes Roses, Vivre comme avant.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs le 21 décembre 2023, pour une relecture jusqu'au 10 janvier 2024 par l'outil en ligne d'enquête et d'analyse de données Sphinx. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée et de chaque recommandation accompagnée, le cas échéant, de son (ses) arbre(s) de décision, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

Les experts du groupe de travail ont été sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentants d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

³ La base de données publique Transparence - Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/> .

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut⁴.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et des informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »⁵.

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE⁶.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux parties intéressées et aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la Direction des Recommandations et du Médicament. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations.

Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

⁴ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

⁵ <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

⁶ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

DÉFINITIONS GÉNÉRALES

Cancer du sein localisé ou « localement avancé »

Stade pronostique I à III selon la 8^e édition de la classification TNM de l'Union for International Cancer Control (UICC) [BRIERLEY2017] pouvant inclure les situations d'envahissement locorégional mais excluant les carcinomes *in situ* (Tis) et les situations récurrentes ou métastatiques (stade IV) (voir annexes)

Stade I

La 8^e édition de la classification TNM a été utilisée et est présentée en annexe de ce document dans sa traduction en français. La classification N clinique (cN) de la classification TNM est basée sur l'examen clinique et/ou l'imagerie, par opposition à la classification pathologique (pN), basée sur l'évaluation histologique. Après traitement néoadjuvant, la classification est nommée ypT_{yp}N. (voir annexes)

Évaluation histologique de la réponse au traitement (reprise des définitions utilisées dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques INCa-SFSPM-Traitements Locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques- juin 2022)

Bien qu'il existe aujourd'hui de multiples systèmes de classification de la réponse tumorale, la définition faisant actuellement consensus au niveau international pour la réponse pathologique complète est l'absence de carcinome infiltrant, avec un reliquat *in situ* admis, et l'absence de métastase ganglionnaire axillaire. La réponse histologique complète (pCR) est classée ypT0/is ypN0/0(i-). Les tumeurs pN0(i+) sont exclues d'une réponse histologique ganglionnaire complète [AJCC2017].

Parallèlement, il est important de quantifier la taille résiduelle histologique de la tumeur. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle « Residual Cancer Burden » (RCB) qui est recommandée au niveau international et qui se base sur une série de cancers du sein tous phénotypes confondus [SYMMANS2007].

Le groupe de travail rappelle qu'un calculateur en ligne du RCB est disponible à cette adresse : <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Tableau 2 : Échelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007]

Score RCB après traitement NA	Importance de la maladie résiduelle	Réponse pathologique à la CTNA	Seuil RCB	Pronostic à 5 ans
RCB-0	Pas de trace de maladie résiduelle	Complète	= 0	Bon pronostic
RCB-I	Maladie résiduelle minime	Bonne	≤ 1,36	
RCB-II	Maladie résiduelle modérée	Partielle	> 1,36	Pronostic intermédiaire
RCB-III	Maladie résiduelle étendue	Chimiorésistance	> 3,28	Mauvais pronostic

RCB : Residual Cancer Burden ; CTNA : chimiothérapie néoadjuvante ; ND : non déterminé

HER2- :

Correspond au statut HER2 0 et faiblement exprimé. Le statut HER2 surexprimé ou amplifié est exclu.

1. QUESTION 1 : « CANCERS DE STADE 1 : CHIRURGIE VS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ? »

1.1. Sélection bibliographique

1.1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 9 mai 2023 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur les deux équations de recherche suivantes :

R1 : (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("triple negative"[tiab] OR "triple-negative"[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND ("early stage"[tiab] OR "stage I"[tiab] OR "stage 1"[tiab]) AND (conserv*[tiab] OR BCT[tiab] OR BCS[tiab] OR quadrantectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab] OR tumourectomy[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR mastectomy[tiab] OR surg*[tiab] OR resection[tiab] OR exeresis[tiab] OR excision[tiab] OR ablat*[tiab] OR operati*[tiab] OR procedure*[tiab] OR mastectomy[mh]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab]) OR NACT[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2023/05/09[dp]

R2 : (TNBC[tiab] AND ("early stage"[tiab] OR "stage I"[tiab] OR "stage 1"[tiab]) AND (conserv*[tiab] OR BCT[tiab] OR BCS[tiab] OR quadrantectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab] OR tumourectomy[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR mastectomy[tiab] OR surg*[tiab] OR resection[tiab] OR exeresis[tiab] OR excision[tiab] OR ablat*[tiab] OR operati*[tiab] OR procedure*[tiab] OR mastectomy[mh]) AND (systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab]) OR NACT[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2023/05/09[dp]

Suite aux demandes du groupe de travail, une nouvelle recherche a été effectuée le 20 septembre 2023, sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2018 et le 20 septembre 2023 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur les trois équations de recherche suivantes :

R3 : (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR “breast neoplasms”[mh]) AND (“triple negative”[tiab] OR “triple-negative”[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND (“early stage”[tiab] OR “stage I”[tiab] OR “stage 1”[tiab]) AND (conserv*[tiab] OR BCT[tiab] OR BCS[tiab] OR quadrantectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab] OR tumourectomy[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR mastectomy[tiab] OR surg*[tiab] OR resection[tiab] OR exeresis[tiab] OR excision[tiab] OR ablat*[tiab] OR operati*[tiab] OR procedure*[tiab] OR mastectomy[mh]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR “Drug Therapy”[mh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab]) OR NACT[tiab] OR “Neoadjuvant Therapy”[mh]) AND (“pathological complete response*”[tiab] OR “pathologic complete response*”[tiab] OR “pathological complete remission*”[tiab] OR “pathologic complete remission*”[tiab] OR “near-complete response”[tiab] OR “non-pathologic complete response”[tiab] OR “non-pathological complete response”[tiab] OR “pCR rate*”[tiab]) (English[la] OR French[la]) AND 2018/01/01:2023/09/20[dp]

R4 : (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR “breast neoplasms”[mh]) AND (“triple negative”[tiab] OR “triple-negative”[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND (conserv*[tiab] OR BCT[tiab] OR BCS[tiab] OR quadrantectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab] OR tumourectomy[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR mastectomy[tiab] OR surg*[tiab] OR resection[tiab] OR exeresis[tiab] OR excision[tiab] OR ablat*[tiab] OR operati*[tiab] OR procedure*[tiab] OR mastectomy[mh]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR “Drug Therapy”[mh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab]) OR NACT[tiab] OR “Neoadjuvant Therapy”[mh]) AND (“pathological complete response*”[tiab] OR “pathologic complete response*”[tiab] OR “pathological complete remission*”[tiab] OR “pathologic complete remission*”[tiab] OR “near-complete response”[tiab] OR “non-pathologic complete response”[tiab] OR “non-pathological complete response”[tiab] OR “pCR rate*”[tiab]) (English[la] OR French[la]) AND 2018/01/01:2023/09/20[dp]

R5 : (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR “breast neoplasms”[mh]) AND (“triple negative”[tiab] OR “triple-negative”[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND (conserv*[tiab] OR BCT[tiab] OR BCS[tiab] OR quadrantectomy[tiab] OR tumorectomy[tiab] OR tumourectomy[tiab] OR lumpectomy[tiab] OR mastectomy[tiab] OR surg*[tiab] OR resection[tiab] OR exeresis[tiab] OR excision[tiab] OR ablat*[tiab] OR operati*[tiab] OR procedure*[tiab] OR mastectomy[mh]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR “Drug Therapy”[mh]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab]) OR NACT[tiab] OR “Neoadjuvant Therapy”[mh]) AND (prognosis[tiab] or survival[tiab] or relapse[tiab]) AND (“pathological complete response*”[tiab] OR “pathologic complete response*”[tiab] OR “pathological complete remission*”[tiab] OR “pathologic complete remission*”[tiab] OR “near-complete response”[tiab] OR “non-pathologic complete response”[tiab] OR “non-pathological complete response”[tiab] OR “pCR rate*”[tiab]) (English[la] OR French[la]) AND 2018/01/01:2023/09/20[dp]

complete remission*"[tiab] OR "near-complete response"[tiab] OR "non-pathologic complete response"[tiab] OR "non-pathological complete response"[tiab] OR "pCR rate*"[tiab]) (English[la] OR French[la]) AND 2018/01/01:2023/09/20[dp]

1.1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localisé de stade I et ayant été traitées par chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (pas de limite d'effectif car les études disponibles sont peu nombreuses et sur des effectifs limités).
- Interventions : CTNA, chirurgie d'emblée (chirurgie conservatrice, mastectomie), ganglion sentinelle, curage axillaire.
- Types d'études retenues : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives, études rétrospectives.
- Critères de jugement retenus : taux de réponse à la CTNA, facteurs prédictifs de la réponse complète post-CTNA, taux de contrôle locorégional, taux de détection du ganglion sentinelle, impact sur la prise de décision chirurgicale (chirurgie mammaire et axillaire), survie globale, survie sans événement, survie sans récurrence, facteurs pronostics.

1.1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 144 (139 issues de la 1^{ère} équation et 5 supplémentaires issues de la 2^e équation) références issues des équations de recherche bibliographique, 48 références ont été retenues car elles répondaient aux critères de sélection. À la lecture du texte intégral, 45 références ont été exclues car les résultats présentés ne répondaient finalement pas à la question posée. Par ailleurs, 2 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées. Les 3 équations de recherche supplémentaires suite au premier groupe de travail ont permis d'identifier 3 références supplémentaires et 12 références ont été apportées par le groupe de travail. Le département Observation et Documentation de l'INCa a apporté 3 références supplémentaires.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 23 références.
La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Tableau 3 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse

Critères/sous-types évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1 ^{er} auteur année)
Définitions générales		
Pronostic des cancers de stade I	3	[ORRANTIA-BORUNDA2022][SEER22] [IGNATOV2018]
En fonction du sous-type histologique	1	[CSERNI2021]
En fonction de la taille tumorale	5	[TARANTINO2023] [ROUANET2014] [VAZ-LUIS2014] [XIN2020] [STEENBRUGGEN2020]
En fonction des TILs	2	[DE JONG2022] [PARK2019]
En fonction du Ki-67	1	[ZHU2020]
Taux de pCR après CTNA selon le stade clinique	5	[CROSBIE2023] [HOUVENAEGHEL2022] [SIVINA2023] [GLUZ2018] [SHARMA2021]
Impact de la pCR sur la survie globale et la survie sans rechute	4	[YAU2022] [CORTAZAR2014] [ZHANG2023] [CROSBIE2023]
Données avec inhibition de PARP en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une mutation germinale BRCA1/2	1	[LITTON2023]
Peut-on omettre la chirurgie mammaire et du creux axillaire après CTNA ?	1	[KUERER2022]

1.2. Synthèse des données de la littérature

1.2.1. Préambule

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) a été développée initialement afin de réduire le volume tumoral, dans le but de rendre les patientes éligibles à une chirurgie conservatrice, si la présentation clinico-radiologique le permet, tout en conservant la même efficacité que la chimiothérapie adjuvante sur la maladie micrométastatique systémique.

L'impact pronostique de la réponse histologique complète à l'échelle individuelle et l'amélioration de la survie par l'administration de traitements systémiques post-opératoires en cas de maladie résiduelle dans certains sous-types, et notamment dans les tumeurs triples négatives, a élargi les objectifs de cette approche, en y incluant les maladies d'emblée éligibles à un traitement conservateur.

L'évaluation anatomopathologique de la réponse à la CTNA permet d'adapter les traitements post-néoadjuvants.

L'évaluation clinique et iconographique avant chirurgie permet d'évaluer l'éligibilité au traitement conservateur (pour celles qui ne l'étaient pas avant CTNA).

Le groupe de travail rappelle que le raisonnement appliqué en pratique clinique est le suivant :

- la patiente est-elle éligible à une chimiothérapie ?
- si oui, doit-on la réaliser en néoadjuvant ou en adjuvant ?

Face à l'enjeu d'une désescalade thérapeutique, l'utilisation de la CTNA, recommandée pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II-III (taille tumorale > à 20 mm (T2) quel que soit le N ou pour toutes tumeurs N+) [Référentiel ONCO Occitanie], chez les patientes de stade I soulève certaines questions :

- existe-t-il un bénéfice thérapeutique à utiliser une CTNA, plutôt qu'une chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée, sur des tumeurs de taille $\leq$ 20 mm sans atteinte ganglionnaire (stade I) ?
- quel est son impact sur le traitement adjuvant systémique ou locorégional ?

La proposition de traitement et les échanges avec la patiente pour un choix éclairé.

Le groupe de travail rappelle que la stratégie thérapeutique est définie en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les différents temps d'échanges en consultation et ceux prévus par le dispositif d'annonce permettent de présenter la proposition de traitement à la patiente, de la discuter et d'apporter toutes les informations et éclairages nécessaires à sa bonne compréhension pour un choix éclairé.

À cet effet, le groupe de travail propose une liste non exhaustive de points à expliquer à la patiente permettant de justifier du recours à une stratégie de traitement par chimiothérapie néoadjuvante :

- diminuer la taille tumorale afin de rendre résécables une/des tumeur(s) considérée(s) inopérable(s) d'emblée (taille tumorale, tumeur étendue de façon importante à la paroi thoracique ou à la peau, ganglions axillaires fixés ou sus/sous-claviculaires, caractère inflammatoire) ;
- diminuer la taille tumorale afin d'augmenter les chances de conservation mammaire lors du traitement chirurgical ;
- permettre d'évaluer la chimiosensibilité de la tumeur primitive ;
- autres bénéfices potentiels secondaires de la stratégie néoadjuvante comme une meilleure planification et préparation de la chirurgie ainsi que l'obtention des résultats de tests oncogénétiques (type BRCA) s'ils ont été demandés ;
- mais aussi les potentiels risques associés à la chimiothérapie néoadjuvante (progression tumorale exceptionnelle, etc.).

Le groupe de travail rappelle également l'importance de discuter avec la patiente les points plus généraux suivants :

- les justifications médicales du recours à une chimiothérapie chez la patiente, qu'elle soit adjuvante ou néoadjuvante et notamment les bénéfices attendus sur le risque de rechute et sur la survie à long terme ;
- l'explication des différentes options quand elles existent (chirurgie première versus chimiothérapie première) en développant la stratégie thérapeutique complète décrite dans le

programme personnalisé de soins (PPS) y compris les autres traitements locorégionaux et systémiques envisagés ;

- le déroulement du protocole de chimiothérapie, en insistant sur le caractère similaire du schéma et de ses effets indésirables, que le traitement soit adjuvant ou néoadjuvant ;
- la présentation et les modalités d'accès aux soins de support disponibles dans l'établissement de santé ou en ville.

Rappels sur la gestion des effets indésirables et le bon usage des médicaments

Le répertoire des spécialités de l'ANSM contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁷ ou sur le site de l'EMA⁸.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM⁹.

En cas d'effet indésirable, d'erreur médicamenteuse ou de mésusage d'un médicament, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/> ; rubrique « déclarer un effet indésirable » ou bien <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>).

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux dont plusieurs pouvant intervenir dans les traitements systémiques des cancers du sein (chimiothérapies orales conventionnelles, hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, inhibiteurs de CDK4 et 6, inhibiteurs de PARP). Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site e-cancer.fr (rubrique « médicaments » : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>)¹⁰.

Enfin, le détail des protocoles de chimiothérapie est disponible notamment dans les référentiels régionaux de bonnes pratiques cliniques et les publications du CNHIM (Centre national hospitalier d'information sur le médicament)

Par ailleurs, la présente expertise complétant les RBP INCa SFSPM 2022 et qui comportait un chapitre « En cas de CTNA à but de cytoréduction tumorale », nous avons rappelé systématiquement dans les parties concernées, les conduites à tenir issues de ces RBP.

⁷ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁹ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant :

<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

¹⁰ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

1.2.2. Synthèse des données

1.2.2.1. Pronostic des cancers de stade I

1.2.2.1.1. En fonction du sous-type histologique

Les cancers du sein triple négatif surviennent principalement chez les jeunes femmes préménopausées de moins de 40 ans et se caractérisent par leur agressivité, des rechutes précoces et une plus grande tendance à se présenter à des stades avancés. [ORRANTIA-BORUNDA2022]

Les données épidémiologiques américaines du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) montrent une incidence de 13,2 nouveaux cas pour 100 000 femmes, ce qui représente environ 10 % de l'ensemble des cancers du sein sur la période 2016-2020. Par rapport aux autres sous-types de cancers du sein, le sous-type triple négatif est celui de plus mauvais pronostic, le taux de survie relatif à 5 ans étant de 77,6 % sur la période 2013-2019 (94,8 % RH+/HER2 ; 91 % RH+/HER2+ ; 85,6 % RH-/HER2+). [SEER22]

Le cancer du sein triple négatif possède des taux élevés de récurrence locale et régionale, respectivement de 7,6 % et 3,3 %, déterminés sur 1374 patientes traitées sur la période 2000-2016. [IGNATOV2018]

Néanmoins, la revue de **Cserni et al.**, décrit que certains sous-types de cancer du sein triple négatif, certes relativement rares (environ 7 %), reconnus par la classification de l'OMS, semblent être associés à un pronostic favorable. Les auteurs de cette revue mentionnent qu'il est important de considérer ces sous-types histologiques pour éviter une approche généralisée de la prise en charge systémique des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif.

Sept sous-types de pronostic favorable sont décrits dans la revue :

- le carcinome à cellules acineuses ;
- le carcinome adénoïde kystique ;
- le carcinome métaplasique fibromatose-like ;
- le carcinome adénosquameux de bas grade ;
- le carcinome muco-épidermoïde ;
- le carcinome sécrétoire ;
- le carcinome à cellules hautes et à polarité inversée.

Le carcinome à cellules acineuses (CCA)

Peu de cas ont été rapportés dans la littérature (N=47) et les études ne comportent que très peu de données de suivi. La plupart des patientes (24/35, 68,6 %) présentaient des tumeurs pT2. Des métastases des ganglions lymphatiques axillaires ont été détectées chez 8/31 (26 %), dont une seule était associée à une tumeur pT1c. Chez la plupart des patientes, les métastases axillaires régionales étaient limitées à 1 ou 2 ganglions lymphatiques. Une seule patiente présentait un nombre de métastases axillaires élevé et est décédée de la maladie 24 mois après le diagnostic. Des récurrences locales ont été observées chez 3 patientes, dont l'une avait une grosse tumeur traitée uniquement par excision locale et une autre qui a développé une récurrence malgré un traitement agressif. Des métastases à distance ont été signalées chez 3 patientes, dont 2 sont décédées de leur maladie.

Le carcinome adénoïde kystique (CAK)

L'âge médian des patientes atteintes de CAK se situe entre 58 et 66 ans. Le statut des ganglions lymphatiques a été évalué dans tous les cas examinés, et l'atteinte ganglionnaire variait de 0 à 15 %, à l'exception d'une petite série (N=19), où elle atteignait 27 %. La radiothérapie adjuvante a été administrée à 17-66 % des patientes, toutes ayant eu une chirurgie conservatrice. Le pourcentage de patientes ayant reçu une chimiothérapie variait de 4 à 66 %, ne dépassant pas 25 % dans la plupart des études.

Le carcinome métaplasique de fibromatose-like (CMFL)

Le CMFL représente probablement moins de 1 % de l'ensemble des carcinomes métaplasiques du sein. Un total de 70 cas a été publié dans la littérature avec des données de suivi disponibles pour 41 d'entre eux. Dans l'ensemble, le CMFL présente un comportement clinique indolent avec une forte tendance à la récurrence locale (14/41 cas), mais avec un faible potentiel de métastases régionales ganglionnaires (3/41 cas) ou à distance (5/41 cas). L'absence d'excision ou l'excision incomplète de ces tumeurs peut conduire à une croissance progressive et à l'acquisition de mutations supplémentaires et d'un comportement plus agressif.

Le carcinome adénosquameux de bas grade (CABG)

Au total, 92 cas avec des données sur le traitement et le pronostic ont été identifiés. L'âge des patientes allait de 19 à 88 ans. Les tumeurs étaient unilatérales, à l'exception d'une patiente atteinte d'un CABG bilatéral. La majorité des patientes présentait une masse palpable (83 %). Les patientes ont eu une chirurgie conservatrice ou une biopsie exérèse (67 %) ou une mastectomie (33 %). L'état des ganglions lymphatiques a été évalué chez 34 patientes (37 %) et une seule incidence de métastase ganglionnaire a été rapportée. Une radiothérapie adjuvante a été administrée à 18 patientes, toutes ayant subi une chirurgie conservatrice ou une biopsie exérèse et 7 patientes ont reçu une chimiothérapie. Les premières études ont rapporté des taux relativement élevés de récurrence locale, chez 36 % et 20 % des patientes selon les études, qui avaient toutes été traitées initialement par biopsie exérèse uniquement. Dans la littérature plus récente, une seule patiente a connu une progression ultérieure de la maladie.

Le carcinome muco-épidermoïde (CME)

Parmi les 42 cas rapportés, 19 ont été classés comme étant de faible grade, 3 comme étant de grade intermédiaire, 17 comme étant de grade élevé et 3 n'ayant pas de grade rapporté. Dans le groupe des CME sans grade élevé, 7 patientes ont eu une chirurgie conservatrice (6 de faible grade et 1 de grade intermédiaire) et 16 ont eu une mastectomie (13 de faible grade et 3 de grade intermédiaire). Le statut ganglionnaire axillaire a été rapporté chez 11 patientes avec un CME de bas grade, avec des métastases ganglionnaires pour une seule d'entre elles (9,1 %; 95 % CI : 0,5-42,9 %). Parmi les 2 patientes présentant un CME de grade intermédiaire et dont le statut ganglionnaire était connu, l'une d'entre elles avait un ganglion lymphatique sentinelle positif. Des données de suivi étaient disponibles pour 19 patientes atteintes de CME de bas grade, allant de 3 à 156 mois (médiane 48 mois), et pour deux patientes atteintes de CME intermédiaire, avec un suivi de 3 et 8 mois, respectivement. À l'heure actuelle, aucune des patientes atteintes d'un CME de grade faible ou intermédiaire n'a développé de métastases ou n'est décédée. Une patiente atteinte d'un CME de bas grade a développé une récurrence de CME de haut grade, mais était en vie et en bonne santé après 156 mois de suivi. En revanche, des

métastases à distance et une progression vers le décès ont été observées chez 4 patientes avec un CME de haut grade.

Le carcinome sécrétoire (CS)

Le CS est une tumeur rare qui représente moins de 0,02 % de tous les cancers du sein. L'âge moyen de présentation est de 53 ans (3-87 ans). Il survient principalement chez les femmes mais a également été rapporté chez les hommes, chez qui il peut présenter une évolution clinique plus agressive. Certaines patientes atteintes de CS ont été traitées par mastectomie, y compris simple, radicale modifiée et radicale. L'atteinte des ganglions lymphatiques est influencée par la taille de la tumeur et l'invasion lymphovasculaire, et varie entre 0 et 50 % selon les études. Les patientes traitées par chirurgie conservatrice étaient susceptibles de recevoir une radiothérapie adjuvante. Sur sept patientes traitées par chirurgie seule avec un suivi médian de 10 ans, une seule a développé deux récurrences locales consécutives conduisant à une mastectomie et a eu une évolution sans incident après deux ans de suivi. Les données peu fiables de suivi suggèrent que le CS suit une évolution clinique indolente, même chez les patientes ayant des ganglions lymphatiques positifs, avec des taux de survie sans maladie à 5 et 10 ans de plus de 90 %.

Le carcinome à cellules hautes et à polarité inversée (CCHPI)

La plupart des tumeurs rapportées ont été associées à une évolution clinique indolente. Parmi les 73 cas documentés, 72 tumeurs dont la taille était documentée avaient une taille médiane de 12 mm ; 12 tumeurs étaient pT2 et les autres pT1. L'état des ganglions lymphatiques était connu chez 31 patientes et des métastases ont été signalées chez 3 d'entre elles (9,7 % ; IC 95 % : 2,5-26,9 %). Trente-sept et cinq patientes ont été traitées par chirurgie conservatrice et mastectomie, respectivement. Aucune donnée n'a été fournie pour les autres. Il n'y avait pas de données concernant le traitement adjuvant chez 42 patientes. Cinq patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante uniquement, deux ont reçu une chimiothérapie (dont une CTNA) et quatre ont reçu à la fois une chimiothérapie et une radiothérapie. Aucune thérapie adjuvante n'a été administrée dans 21 cas. Sur les 34 patientes dont les résultats ont été rapportés et dont le suivi a duré de 3 à 132 mois (médiane 28,5 mois), seules 2 ont connu une récurrence (5,9 % ; IC 95 % : 1,0-21,1 %). Une patiente (pT1c pN0(sn)) traitée par chirurgie conservatrice sans thérapie adjuvante a rechuté localement et régionalement avec 1/10 ganglion lymphatique impliqué après 60 mois. Les récurrences ont été excisées chirurgicalement et la patiente est restée indemne de maladie pendant 48 mois supplémentaires. La deuxième patiente a développé des métastases osseuses 32 mois après une mastectomie et une dissection axillaire (pT2pN3M0) et une chimiothérapie adjuvante séquentielle, une radiothérapie et du tamoxifène.

Même s'il est communément admis que les cancers du sein triple négatif sont de mauvais pronostic et souvent associés à un grade histologique élevé, à une évolution clinique agressive et à la nécessité d'une chimiothérapie systémique, cette revue de la littérature a décrit 7 sous-types de ces cancers qui présenteraient un pronostic plus favorable et suivraient une évolution clinique indolente. Néanmoins, en raison de la rareté de ces tumeurs, les faibles données disponibles sur l'évolution clinique de ces patientes limitent les conclusions. [CSERNI2021] (NP4)

1.2.2.1.2. En fonction de la taille tumorale

Dans cet abstract de **Tarantino *et al.***, présenté à l'ASCO en 2023, les associations entre l'administration ou non d'une chimiothérapie adjuvante et la survie ont été évaluées chez 8601 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade IA.

L'âge médian au moment du diagnostic était de 62 ans. La cohorte comprenait 232 patientes T1miN0, 960 T1aN0, 2175 T1bN0 et 5234 T1cN0. La plupart des patientes avaient des tumeurs de haut grade (70,1 %), une histologie canalaire (92,8 %) et avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (61,6 %). Le suivi médian était de 48 mois (IQR : 20-83). De manière globale, en l'absence de chimiothérapie adjuvante ou en absence d'informations, la survie à 5 ans était de 94,35 % contre 95,16 % après chimiothérapie adjuvante. Le fait de recevoir une chimiothérapie a été associé à une amélioration de la survie à 5 ans (HR 0,70 ; p=0,006). En analysant en fonction de la taille tumorale, en l'absence de chimiothérapie adjuvante ou en l'absence d'informations, la survie à 5 ans était de 99,38 %, 97,7 %, 95,76 %, et 91,18 % pour les stades T1miN0, T1aN0, T1bN0 et T1cN0, respectivement. Après utilisation d'une chimiothérapie adjuvante, la survie à 5 ans était de 100 %, 98,05 %, 96,56 %, et 94,51 % pour les stades T1miN0, T1aN0, T1bN0 et T1cN0, respectivement. Pour les tumeurs T1c en particulier, la chimiothérapie adjuvante a également été associée à une amélioration de la survie à 5 ans (HR 0,64 ; p=0,002). Le petit nombre d'évènements a empêché les comparaisons pour les autres sous-groupes de taille tumorale.

En conclusion, dans une grande cohorte de patientes atteintes de cancer du sein triple négatif de stade IA, il a été observé d'excellents résultats de survie à 5 ans, ce qui, selon les auteurs, confirme le bon pronostic de cette population de patientes. L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante a été associée à une amélioration de la survie notamment pour les tumeurs T1c, bien que l'évaluation des avantages ait été limitée par le biais de traitement inhérent aux données des registres. La publication de l'étude intégrale est suivie pour compléter ces éléments avant la fin de l'expertise, le cas échéant. [TARANTINO2023] (NP2)

L'étude de cohorte de **Rouanet *et al.***, avait pour objectif de décrire le pronostic dans le cancer du sein unilatéral pT1a-bN0M0 en fonction du statut des récepteurs HER2 et hormonaux chez 714 patientes.

Ces patientes avaient un cancer du sein HER2-/RH+ (87 % ; N=623), triple négatif (7 % ; N=47), HER2+/RH+ (4 % ; N=26) ou HER2+/RH- (2 % ; N=18). L'âge médian au moment du diagnostic était de 59 ans (32-84 ans) et 20 % des femmes avaient moins de 50 ans. Parmi les 714 patientes, 133 avaient une taille tumorale pT1a (19 %) et 581 pT1b (81 %). Le type histologique était majoritairement canalaire (75 % contre 15 % lobulaire). Le grade nucléaire était I, II ou III dans respectivement 47 %, 48 %, et 5 % des tumeurs. La plupart des patientes (96 %, N=684) ont eu une chirurgie conservatrice et 4 % (N=30) une mastectomie. Parmi les patientes ayant eu une mastectomie, 12/30 ont reçu une radiothérapie postopératoire. Une thérapie hormonale a été administrée à 554 patientes (78 %) : une thérapie anti-œstrogène à 91 % et des inhibiteurs de l'aromatase à 8 %. Peu de patientes (5 %, N=36) ont reçu une chimiothérapie (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes atteintes d'un cancer du sein pT1a bN0M0 en fonction du statut HER2 [ROUANET2014]

Caractéristiques	HER2- (N=670)		HER2+ (N=44)		p
	N	%	N	%	
Âge au diagnostic, années					
≤50	147	22	8	18	0,558
>50	523	78	36	82	
Taille tumorale, mm					
1 à 5	114	17	19	43	<0,0001
6 à 10	556	83	25	57	
Type histologique					
Canalaire	491	73	39	89	0,0617
Lobulaire	102	15	4	9	
Autre	77	11	1	2	
Grade SBR					
I	328	50	4	9	<0,0001
II	305	46	30	68	
III	26	4	10	23	
Statut RE					
Positif	601	90	22	50	<0,0001
Négatif	69	10	22	50	
Statut RP					
Positif	473	71	21	48	0,0015
Négatif	197	29	23	52	
Statut RH					
Positif	623	93	26	59	<0,0001
Négatif	47	7	18	41	
Traitement local initial					
Mastectomie	22	3	8	18	<0,0001
CC + RT	638	95	34	77	
CC seule	10	2	2	5	
Traitement systémique initial					
Aucun	116	17	24	55	<0,0001
HT seule	522	78	16	35	
CT seule	18	3	2	5	
HT + CT	14	2	2	5	

Abréviations : HER2, human epidermal growth factor receptor 2, SBR, Scarff Bloom and Richardson, RE, récepteur aux œstrogènes, RP, récepteur à la progestérone, RH, récepteurs hormonaux, CC, chirurgie conservatrice, RT, radiothérapie, HT, hormonothérapie, CT, chimiothérapie

Avec un suivi médian de 6,4 ans (0,03-9,99), un total de 38 récurrences est survenu (5 %), dont 15 tumeurs controlatérales, 12 récurrences isolées à distance, 10 récurrences locorégionales isolées (6 dans le sein et 4 dans les ganglions) et 1 récurrence locale et à distance. Vingt-neuf patientes sont décédées : 16 sans lien avec la tumeur, 7 à cause de la tumeur et 6 pour une raison inconnue. La survie globale (OS) et la survie

sans évènements (SSE) à 10 ans étaient respectivement de 94 % (95 % CI 90-96 %) et 88 % (95 % CI 84-91 %). La survie sans récurrence locale (SSRL) était de 97 % et la survie sans métastase (SSM) de 88 %.

Le tableau 5 reprend l'impact des caractéristiques cliniques sur le pronostic. L'âge et le statut HER2/RH influençaient significativement la survie tandis que la taille tumorale et l'histologie n'avaient quant à elles aucun impact significatif.

Tableau 5 : Résultats à 10 ans chez 714 patientes atteintes d'un cancer du sein pT1a-bN0M0 et principaux facteurs pronostiques [ROUANET2014]

Variables	N	SG			SSE			SSRL			SSM		
		N	%	p	N	%	p	N	%	p	N	%	p
Toutes	714	29	94		59	88		11	97		39	88	
Âge, années													
≤50	155	1	98	0,015	9	92	0,2	5	96	0,063	3	96	0,031
>50	559	28	92		50	87		6	98		36	87	
Taille tumorale, mm													
1 à 5	133	5	94	0,781	14	86	0,367	4	96	0,153	6	94	0,58
6 à 10	581	24	93		45	89		7	98		33	88	
Type histologique													
Canalaire	530	22	94	0,235	45	89	0,344	9	97	0,736	30	87	0,31
Lobulaire	106	6	86		10	79		1	96		7	83	
Autre	78	1	98		4	94		1	98		2	97	
Grade nucléaire													
I	332	9	96	0,05	24	89	0,051	4	98	0,42	15	93	0,017
II	335	16	91		28	87		7	96		18	84	
III	36	4	87		7	80		0	-		6	83	
Statut RH													
Positif	649	23	94	0,046	50	88	0,113	9	98	0,316	33	88	0,204
Négatif	65	6	88		9	83		2	95		6	89	
Statut HER2													
Positif	44	6	84	0,001	11	73	<0,0001	3	92	0,003	8	80	<0,0001
Négatif	670	23	94		48	89		8	98		31	89	

Abréviations : SG, survie globale, SSE, survie sans évènements, SSRL, survie sans rechute locale, SSM, survie sans métastases, RH, récepteurs hormonaux, HER2, human epidermal growth factor receptor 2

Après 10 ans de suivi, les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avaient un pronostic plus défavorable que celles atteintes d'un cancer du sein HER2- : SG (84 % contre 94 % ; p=0,001), SSE (73 % contre 89 % ; p<0,0001), SSRL (92 % contre 98 % ; p=0,003) et SSM (80 % contre 89 % ; p<0,0001).

Les tumeurs HER2-/RH+ avaient le meilleur pronostic à 10 ans, avec une SG de 94 % [90-97 %] et une SSE de 89 % [85-93 %]. Le pronostic des tumeurs triples négatives (HER2-/RH-) était également bon avec une SG de 88 % (71-95 %) et une SSE de 83 % (65-92 %). Les tumeurs HER2+ constituaient le groupe le plus péjoratif, avec le plus mauvais pronostic pour les tumeurs HER2+/RH+ avec une SG de

82 % (59-93 %) et une SSE de 65 % (42-81 %) par rapport aux tumeurs HER2+/RH- avec une SG de 87 % (58-96 %) et une SSE de 82 % (55-94 %).

En conclusion, cette étude montre que les cancers du sein triple négatif pT1a-bN0M0 sont plutôt de bon pronostic comparativement à des petites tumeurs HER2+. [ROUANET2014] (NP4)

L'étude de Vaz-Luis *et al.*, est une étude de cohorte prospective réalisée à partir de données concernant des cancers du sein, fournies par 8 centres et issues de la base du NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Cette cohorte était composée de 4113 patientes atteintes d'un cancer du sein T1a-bN0 de sous-type RH+/HER2- (N=3230), RH+/HER2+ (N=334), RH-/HER2+ (N=186) et triple négatif (N=363). L'objectif était d'étudier le pronostic de ces patientes en fonction du sous-type histologique, de la taille tumorale (T1aN0 ou T1bN0) et du traitement reçu (pas de chimiothérapie ou de trastuzumab et chimiothérapie avec ou sans trastuzumab). Le geste chirurgical réalisé et les traitements systémiques utilisés pour les patientes avec un cancer du sein triple négatif sont recensés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Traitements reçus par les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 [VAZ LUIS2014]

	T1aN0 (N=99)		T1bN0 (N=264)	
Caractéristique de traitement	N	%	N	%
Chirurgie mammaire				
Mastectomie	39	39	63	24
Chirurgie conservatrice	60	61	201	76
Radiothérapie				
Non	40	40	67	25
Oui	59	60	197	75
Hormonothérapie				
Non	92	93	253	96
Oui	7	7	11	4
Trastuzumab				
Non	98	99	259	98
Oui	1	1	5	2
Chimiothérapie				
Non	75	76	94	36
Oui	24	24	170	64
Type de chimiothérapie				
Régime à base d'anthracyclines	14	58	98	58
Régime à base de CMF	0	0	8	5
Régime à base de taxane	1	4	26	15
Régime à base d'anthracyclines/taxanes	7	29	34	20
Monothérapie	2	8	4	2

Abréviations : CMF : cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile

Les caractéristiques cliniques des patientes (tous sous-types confondus) sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patientes réparties selon la taille tumorale et le traitement [VAZ LUIS2014]

	T1aNO		T1bNO	
	Sans CT ou trastuzumab (N=1197)	CT avec ou sans trastuzumab (N=102)	Sans CT ou trastuzumab (N=2205)	CT avec ou sans trastuzumab (N=609)
Caractéristiques	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Âge, années				
<50	325 (27)	60 (59)	437 (20)	278 (46)
50-60	394 (33)	28 (27)	651 (30)	211 (35)
60-70	296 (25)	12 (12)	614 (28)	105 (17)
≥70	182 (15)	2 (2)	503 (23)	15 (2)
Score de comorbidité				
0	910 (76)	94 (92)	1550 (70)	503 (83)
1	159 (13)	5 (5)	38 (18)	66 (11)
≥2	128 (11)	3 (3)	267 (12)	40 (6)
Histologie				
Canalaire	954 (80)	95 (93)	1726 (78)	549 (90)
Lobulaire	100 (8)	2 (2)	153 (7)	24 (4)
Mixte	52 (4)	1 (1)	130 (6)	22 (4)
Autre	91 (8)	4 (4)	196 (9)	14 (2)
Sous-type				
RH+/HER2-	972 (81)	12 (12)	2005 (91)	241 (40)
RH+/HER2+	102 (9)	33 (32)	89 (4)	110 (18)
RH-/HER2+	49 (4)	32 (31)	17 (1)	88 (14)
Triple négatif	74 (6)	25 (25)	94 (4)	170 (28)
Grade				
Faible intermédiaire	876 (73)	28 (27)	1789 (81)	245 (40)
Élevé	270 (23)	72 (71)	391 (18)	355 (58)
Inconnu	51 (4)	2 (2)	25 (1)	9 (1)
Invasion lymphovasculaire				
Oui	41 (3)	11 (11)	115 (5)	97 (16)
Non	1132 (95)	89 (87)	2047 (93)	506 (83)
Inconnu	24 (2)	2 (2)	43 (2)	6 (1)

Abréviations : CT, chimiothérapie, RH, récepteurs hormonaux, HER2, human epidermal growth factor receptor

Les données de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Données de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 [VAZ LUIS2014]

	T1aN0						T1bN0					
	Sans CT ou trastuzumab			CT avec ou sans trastuzumab			Sans CT ou trastuzumab			CT avec ou sans trastuzumab		
	Estimée à Sans	CI 95%	Nombre d'évènements	Estimée à Sans	CI 95%	Nombre d'évènements	Estimée à Sans	CI 95%	Nombre d'évènements	Estimée à Sans	CI 95%	Nombre d'évènements
SG	94	85-98	9	100		0	91	82-95	14	96	91-98	7
SSCS	95	86-99	5	100		0	95	88-98	5	98	94-99	4
SSMI	86	75-92	13	91	68-98	3	81	71-88	25	88	81-92	20
SSRD	93	84-97	10	100		0	90	81-95	15	96	90-98	8

Abréviations : CT, chimiothérapie, SG, survie globale, SSCS, survie spécifique au cancer du sein, SSMI, survie sans maladie invasive, SSRD, survie sans rechute à distance

En conclusion, les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 présentent un très bon pronostic à 5 ans même en l'absence de chimiothérapie adjuvante comparativement à l'utilisation de chimiothérapie adjuvante en termes de SG (94 % vs 100 % T1a ; 91 % vs 96 % T1b), de survie spécifique au cancer du sein (95 % vs 100 % T1a ; 95 % vs 98 % T1b), de survie sans maladie invasive (86 % vs 91 % T1a ; 81 % vs 88 % T1b) et de SSR à distance (93 % vs 100 % T1a ; 90 % vs 96 % T1b). Bien que la chimiothérapie avec ou sans trastuzumab puisse être bénéfique chez certaines patientes, le bénéfice absolu pour la plupart des patientes atteintes de tumeurs T1a-bN0M0 est relativement faible et les toxicités potentielles devraient être un facteur dans les décisions de traitement. [VAZ-LUIS2014] (NP2)

L'étude de Xin *et al.*, est une étude rétrospective monocentrique qui avait pour objectif d'étudier le bénéfice en termes de survie d'une chimiothérapie adjuvante chez 351 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1N0M0 (mesurant ≤ 2 cm) avec différentes tailles de tumeurs.

Les caractéristiques des patientes sont recensées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des 351 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1N0 [XIN2020]

Caractéristiques	N (%)
Âge au diagnostic, années	
≤40	100 (28,5)
>40 à <65	223 (63,5)
≥65	28 (8)
Chirurgie mammaire	
Chirurgie conservatrice	79 (22,5)
Mastectomie	272 (77,5)
Geste axillaire	
Ganglion sentinelle	63 (17,9)
Curage axillaire	288 (82,1)

Taille tumorale	
T1a	19 (5,4)
T1b	67 (19,1)
T1c	265 (75,5)
Sous-type histologique	
Canalaire	333 (94,9)
Lobulaire	4 (1,1)
Autre	14 (4)
Grade histologique	
1-2	154 (43,9)
3	192 (54,7)
Inconnu	5 (1,4)
Invasion lymphovasculaire	
Oui	17 (4,8)
Non	334 (95,2)
Chimiothérapie adjuvante	
Non	42 (12)
CMF	20 (5,7)
Régime à base d'anthracycline	116 (33)
Régime à base de taxane	32 (9,1)
Régime à base d'anthracycline et taxane	139 (39,6)
Platines	2 (0,6)

Abréviations : CMF, cyclophosphamide, méthotrexate, 5- fluorouracile

Une radiothérapie adjuvante a été administrée à 76 des 79 patientes ayant été traitées par chirurgie conservatrice du sein. Aucune patiente n'a reçu de traitement néoadjuvant. Au total, 309 patientes (88 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante, selon un des schémas suivants :

- cyclophosphamide-méthotrexate -5-fluorouracile (CMF) ;
- schémas à base d'anthracycline (5-fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide OU épirubicine -cyclophosphamide),
- d'un schéma à base de taxane (taxane-cyclophosphamide)
- ou soit d'un traitement associant anthracycline et taxane : épirubicine-cyclophosphamide en dose-dense suivis de docétaxel ou de paclitaxel OU de 5-fluorouracile-épirubicine - cyclophosphamide suivi de docétaxel ou de paclitaxel OU docétaxel-épirubicine - cyclophosphamide).

Le pourcentage de patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante diffère selon l'âge et la taille de la tumeur. La chimiothérapie adjuvante a été administrée plus souvent aux patientes plus jeunes (<65 ans vs ≥65 ans) et à celles dont la taille de la tumeur était plus importante (T1c vs T1a-b). (Tableau 10)

Tableau 10 : Chimiothérapie adjuvante selon l'âge et la taille tumorale [XIN2020]

	Pas de chimiothérapie (N (%))	CMF	Chimiothérapie N (%)		
			À base d'anthracyclines	À base de taxanes	Combinaison anthracycline et taxanes
Âge au diagnostic, années					
≤40	10 (10,1)	5 (5,1)	29 (29,3)	8 (8,1)	47 (47,5)
>40 à <65	20 (9)	13 (5,9)	80 (36)	20 (9)	89 (40,1)
≥65	12 (42,9)	2 (7,1)	7 (25)	4 (14,3)	3 (10,7)
Taille tumorale					
T1a	5 (26,3)	2 (10,5)	8 (42,1)	1 (5,3)	3 (15,8)
T1b	11 (16,4)	3 (4,5)	27 (40,3)	6 (9)	20 (29,9)
T1c	26 (9,9)	15 (5,7)	81 (30,8)	25 (9,5)	116 (44,1)

Abréviations : CMF, cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile

Au cours d'un suivi médian de 68,5 mois, 29 patientes ont connu une récurrence de la maladie. Parmi elles, 6 ont présenté une récurrence locorégionale, 20 ont développé des métastases à distance et 3 ont présenté à la fois des récurrences locorégionales et à distance. Les sites de métastases les plus fréquents étaient le poumon (13 patientes), le foie (11 patientes), le cerveau (5 patientes), les os (4 patientes) et les ganglions lymphatiques (4 patientes). Trois patientes ont été diagnostiquées avec un cancer du sein controlatéral et ont été traitées par une chirurgie mammaire (pas de précisions sur l'acte chirurgical). Trois autres patientes ont été diagnostiquées avec un second cancer primitif (1 cancer de l'ovaire, 1 cancer hépatobiliaire et 1 cancer du poumon non à petites cellules). Au total, 20 patientes sont décédées d'un cancer du sein, 1 patiente est décédée d'un cancer hépatobiliaire et 1 patiente est décédée d'une insuffisance cardiaque. Les taux de SSR à 5 ans, de SSR à distance, de survie spécifique au cancer du sein et de SG étaient respectivement de 89,4 %, 91,8 %, 95 % et 94,3 %.

Dans l'ensemble, les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante présentaient une SSR significativement meilleure que celles qui n'en avaient pas reçu. Le taux de survie à 5 ans des patientes ayant reçu une chimiothérapie était de 92,5 % contre 66,5 % pour les patientes traitées sans chimiothérapie (HR : 0,19 ; CI 95 % 0,09-0,40 ; $p < 0,001$). L'analyse en sous-groupes en fonction de la taille de la tumeur a montré un bénéfice en survie de la chimiothérapie adjuvante dans le sous-groupe T1c uniquement, mais pas dans les sous-groupes T1a et T1b. Le taux de SSR à 5 ans pour les patientes atteintes d'une maladie T1c traitées avec ou sans chimiothérapie était de 92,8 % et 47,2 %, respectivement (HR : 0,107 ; CI 95 % 0,047-0,244 ; $p < 0,001$). Le taux de SSR à 5 ans pour les patientes des sous-groupes T1a et T1b traitées avec ou sans chimiothérapie était de 92,3 % contre 100 % (HR : 3,99 ; CI 95 % 0,005-317,5 ; $p = 0,535$) et de 91,4 % contre 90,0 % (HR : 0,64 ; CI 95 % 0,05-7,74 ; $p = 0,724$), respectivement. Le nombre de récurrences constatées en fonction de la taille de la tumeur et selon qu'une chimiothérapie ait été réalisée ou non est décrit dans le tableau 11.

Tableau 11 : Efficacité de la chimiothérapie en fonction de la taille tumorale [XIN2020]

Taille tumorale	Évènements	HR (CI 95 %)	p
T1a (N=19)			0,535
Sans chimiothérapie	0/5	1	
Chimiothérapie	1/13	3,99 (0,05-317,5)	
T1b (N=62)			0,724
Sans chimiothérapie	1/10	1	
Chimiothérapie	4/52	0,64 (0,53-7,74)	
T1c (N=265)			<0,001
Sans chimiothérapie	10/26	1	
Chimiothérapie	13/239	0,006 (0,001-0,03)	

Dans cette étude, était également présentée une méta-analyse regroupant 7 études dont 3 portaient sur des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1N0 ou T1a/bN0, et 4 portaient sur des patientes atteintes de tous les sous-types de cancer du sein, y compris les cancers du sein triple négatifs. Le nombre total de patientes atteintes d'un cancer du sein T1N0M0 était de 1525 dont 941 patientes atteintes d'un cancer du sein T1a-bN0M0.

Le nombre de récurrences a été comparé selon que les patientes avaient été traitées avec ou sans chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante a réduit de manière significative le nombre d'évènements de récurrence : le rapport de risque poolé comparant la chimiothérapie à l'absence de chimiothérapie était de 0,58 (CI 95 % 0,43-0,78 ; $p < 0,001$). En ciblant les patientes atteintes d'une maladie T1a/bN0M0, les patientes traitées par chimiothérapie adjuvante ont également présenté des taux de récurrence significativement plus faibles, le rapport de risque poolé comparant la chimiothérapie à l'absence de chimiothérapie étant de 0,60 (CI 95 % 0,43-0,83 ; $p < 0,005$). Cinq études ont fourni des informations détaillées pour les tumeurs T1b et 4 études ont fourni des informations détaillées pour les tumeurs T1a. L'analyse de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans ces deux sous-groupes a montré un bénéfice significatif de la chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'une maladie T1b (rapport de risque : 0,62 ; CI 95 % 0,42-0,92 ; $p < 0,05$) mais pas chez les patientes atteintes d'une maladie T1a (rapport de risque : 0,64 ; CI 95 % 0,31-1,33 $p = 0,23$).

En conclusion, bien que l'analyse rétrospective ait démontré un bénéfice en survie de la chimiothérapie adjuvante uniquement pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif T1cN0, la méta-analyse a montré qu'elle est également bénéfique pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif T1bN0. [XIN2020] (NP3)

L'étude de Steenbruggen *et al.*, est une étude de cohorte à partir du registre des cancers des Pays-Bas qui avait pour objectif d'évaluer l'association de la chimiothérapie adjuvante et les résultats à long terme (SG et survie spécifique au cancer du sein) de 4366 patients atteints d'un cancer du sein triple négatif T1N0M0 et traités dans 79 hôpitaux aux Pays-Bas. L'âge médian au moment du diagnostic était de 58 ans (IQR : 48-66 ans). Trois patients étaient des hommes. Deux cent quatre-vingt-quatre (6,5 %) patients avaient une tumeur pT1a, 923 (21,1 %) une tumeur pT1b et 3159 (72,4 %) une tumeur pT1c

(Tableau 12). L'envahissement ganglionnaire a été déterminé par la procédure du ganglion sentinelle chez 4220 (96,6 %) patients et par un curage axillaire dans 133 (3 %) cas. Cent sept patients ont eu un curage axillaire malgré des ganglions sentinelles négatifs confirmés.

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et de traitement des patients de la cohorte [STEENBRUGGEN2020]

	Total (N=4366)	Chimiothérapie (N=2299)	Sans chimiothérapie (N=2067)	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Âge, années				<0,001
≤60	2544 (58,3)	1775 (77,2)	769 (37,2)	
>60	1822 (41,7)	524 (22,8)	1298 (62,8)	
Taille tumorale pathologique				<0,001
pT1a	284 (6,5)	18 (0,8)	266 (12,9)	
pT1b	923 (21,1)	154 (6,7)	769 (37,2)	
pT1c	3159 (72,4)	2127 (92,5)	1032 (49,9)	
Statut ganglionnaire pathologique				0,08
pN0	4230 (96,9)	2217 (96,4)	2013 (97,4)	
pN0i+	136 (3,1)	82 (3,6)	54 (2,6)	
Grade tumoral				<0,001
1	235 (5,4)	5 (0,2)	230 (11,1)	
2	935 (21,4)	235 (10,2)	700 (33,9)	
3	3051 (69,9)	2018 (87,8)	1033 (50)	
Inconnu	145 (3,3)	41 (1,8)	104 (5)	
Histologie				<0,001
TNS	3798 (87)	2032 (88,4)	1766 (85,4)	
Médullaire	221 (5,1)	158 (6,9)	63 (3)	
Métaplasique	77 (1,8)	41 (1,8)	36 (1,7)	
Lobulaire	68 (1,6)	19 (0,8)	49 (2,4)	
Apocrine	43 (1)	14 (0,6)	29 (1,4)	
Autre	159 (3,6)	35 (1,5)	124 (6)	
Thérapie locale				0,06
CC avec RT	3238 (74,2)	1742 (75,8)	1496 (72,4)	
CC sans RT	62 (1,4)	28 (1,2)	34 (1,6)	
Mastectomie avec RT	29 (0,7)	16 (0,7)	13 (0,6)	
Mastectomie sans RT	1037 (23,8)	513 (22,3)	524 (25,4)	
Curage axillaire				0,05
Oui	240 (5,5)	111 (4,8)	129 (6,2)	
Non	4126 (94,5)	2188 (95,2)	1938 (93,8)	
Hormonothérapie				0,39
Oui	21 (0,5)	13 (0,6)	8 (0,4)	
Non	4345 (99,5)	2286 (99,4)	2059 (99,6)	

Abréviations : CC, chirurgie conservatrice, RT, radiothérapie, p, p-value, TNS, type non spécifique

Une chimiothérapie a été administrée à 2299 (52,7 %) patients : 18 (0,8 %) patients avec une tumeur pT1a, 154 (6,7 %) patients avec une tumeur pT1b, et 2127 (92,5 %) patients avec une tumeur pT1c. Les schémas de chimiothérapie étaient connus pour 1502 (65,3 %) patients et étaient à base d'anthracycline et taxanes (N=1013, 44 %), d'anthracycline (N=296, 13 %), de taxanes (N=193, 8%).

Après 8,2 ans (IQR = 5,8-10,9 ans) de suivi médian, 671 patientes sont décédées, dont 311 des suites d'un cancer du sein. Le traitement par chimiothérapie adjuvante a été associé à une meilleure survie spécifique au cancer du sein en analyse univariée et l'effet est resté statistiquement significatif après ajustement sur l'âge, la taille de la tumeur, le grade de la tumeur, le traitement local de la tumeur primitive, la présence de cellules tumorales isolées et l'histologie (HR ajusté = 0,65, CI 95 % 0,48-0,89 ; $p < 0,001$) (Tableau 13).

Tableau 13 : HR ajustés pour la survie spécifique au cancer du sein [STEENBRUGGEN2020]

	aHR	CI 95 %	p
Âge	1,01	0,99 – 1,01	0,19
Taille tumorale histologique			
pT1a	0,53	0,29–0,94	0,03
pT1b	0,47	0,33–0,67	<0,001
pT1c	Référence		
Statut ganglionnaire histologique			
pN0	Référence		
pN0i+	2,57	1,64–4,02	<0,001
Grade tumoral			
1	0,55	0,30–0,99	0,05
2	0,83	0,62–1,11	0,21
3	Référence		
Sous-type histologique			
Médullaire	0,31	0,13–0,76	0,01
Autre	1,13	0,74–1,71	0,57
TNS	Référence		
Thérapie locale			
Mastectomie sans RT	1,17	0,91–1,51	0,22
Mastectomie avec RT	1,98	0,74–5,35	0,18
CC sans RT	1,40	0,62–3,16	0,42
CC avec RT	Référence		
Chimiothérapie			
Avec chimiothérapie	0,65	0,48–0,89	<0,001
Sans chimiothérapie	Référence		

Abréviations : aHR, hazard ratio ajusté, CC, chirurgie conservatrice, RT, radiothérapie, p, p-value, TNS, type non spécifique

L'association entre la chimiothérapie et la survie spécifique au cancer différait selon la taille de la tumeur : pT1a : HR ajusté = 4,28, CI 95 % 1,12-16,44 ; pT1b : HR ajusté = 1,12, CI 95 % 0,51-2,49 ; pT1c : HR ajusté = 0,60, CI 95 % 0,43-0,82.

L'association entre la chimiothérapie adjuvante et la SG était similaire à la survie spécifique au cancer du sein (HR ajusté = 0,58, CI 95 % 0,46-0,73 ; $p < 0,001$). Les HR ajustés pour la SG dans les sous-groupes ont également montré l'effet le plus fort chez les patients atteints de tumeurs pT1c (HR ajusté = 0,55, CI 95 % 0,43-0,69). Le HR ajusté pour la SG dans les tumeurs pT1b était de 0,90 (CI 95 % 0,48-1,66) et le HR ajusté pour les tumeurs pT1a était de 3,52 CI 95 % 1,02-12,14.

En conclusion, les résultats de cette étude confirment le bénéfice sur la survie d'un traitement par chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif pT1cN0M0. Chez les patientes atteintes de cancers du sein triple négatifs avec des tumeurs pT1aN0M0 et pT1bN0M0, l'association avec de meilleurs résultats de survie était plus faible. Les avantages de la chimiothérapie pourraient donc ne pas l'emporter sur les inconvénients dans les cas de cancers du sein triple négatifs de petite taille. Les auteurs rappellent cependant que les caractéristiques anatomopathologiques telles que le grade de la tumeur, l'histologie, l'invasion lymphovasculaire, les TILs et les sous-types moléculaires doivent également être prises en compte dans les décisions thérapeutiques. [STEENBRUGGEN2020] (NP2)

1.2.2.1.3. En fonction des TILs

L'étude de cohorte de **De Jong *et al.***, avait pour objectif d'examiner si les niveaux de TILs étaient un facteur pronostique chez les patientes jeunes (<40 ans) atteintes d'un cancer du sein triple négatif sans atteinte ganglionnaire (N0) et n'ayant jamais reçu de traitement systémique. Les niveaux de TILs ont été évalués et groupés en 3 catégories : faible (<30 %), intermédiaire (de 30 % à 75 %) et élevé (≥75 %). L'augmentation des pourcentages de TILs était significativement associée aux tumeurs de grade 3 ($p < 0,001$), mais pas à la taille tumorale ($p = 0,82$), à l'âge ($p = 0,35$) ou au statut mutationnel BRCA1 de la tumeur ($p = 0,51$). Les caractéristiques cliniques des patientes ainsi que la répartition selon le pourcentage de TILs, sont décrites dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques des 441 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif selon le pourcentage de TILs [DE JONG2022]

Caractéristiques	Population globale N=441 (100 %)	Pourcentage de TILs		
		<30 % N=230 (52,2 %)	30 % à 75 % N=117 (26,5 %)	≥ 75 % N=94 (21,3 %)
Âge, médiane (IQR)	35 (32-38)	35(32-38)	35 (32-38)	36 (33-38)
Taille tumorale, N (%)^a				
1 ^b	4 (0,9)	2 (0,9)	2 (1,7)	0 (0,0)
1a	2 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0,0)
1b	32 (7,2)	16 (7)	7 (6)	9 (9,6)
1c	218 (49,4)	119 (51,7)	49 (41,9)	50 (53,2)
2	175 (39,7)	89 (38,7)	52 (44,4)	34 (36,2)

3	10 (2,3)	3 (1,3)	6 (5,1)	1 (1,0)
Grade tumoral, N (%)^c				
1	3 (0,7)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	59 (13,4)	38 (16,5)	12 (10,3)	9 (9,6)
3	379 (85,9)	189 (82,2)	105 (89,7)	85 (90,4)
Sous-type histologique, N (%)				
Carcinome TNS	404 (91,6)	204 (88,7)	113 (96,6)	87 (92,6)
Carcinome métaplasique	24 (5,4)	17 (7,4)	4 (3,4)	3 (3,2)
Autres ^d	13 (3,0)	9 (3,9)	0 (0,0)	4 (4,2)
Statut mutationnel BRCA1, N (%)				
Non muté	277 (62,8)	143 (62,2)	76 (65,0)	58 (61,7)
Muté	103 (23,4)	52 (22,6)	25 (21,3)	26 (27,7)
Non évaluable	61 (13,8)	35 (15,2)	16 (13,7)	10 (10,6)
Traitement local, N (%)				
CC + RT	293 (66,4)	155 (67,4)	69 (59,0)	69 (73,4)
Mastectomie	119 (27,0)	57 (24,8)	43 (36,7)	19 (20,2)
Autres ^e	29 (6,6)	18 (7,8)	5 (4,3)	6 (6,4)

Abréviations : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur, TNS, type non spécifique, CC, chirurgie conservatrice, RT, radiothérapie

^aTaille tumorale selon la 7^e édition de l’AJCC

^bPour ces 4 patientes, les informations détaillées sur la subdivision T1 n’étaient pas disponibles

^cGrade tumoral selon le système Nottingham

^dInclus les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes apocrines, les carcinomes cribriformes invasifs, les carcinomes lobulaires, les carcinomes papillaires invasifs, les carcinomes lobulaires invasifs et les carcinomes micropapillaires invasifs

^eInclus une CC sans RT (N=4), une mastectomie avec RT (N=18) et une chirurgie non spécifiée avec et sans RT (N=7)

Au total, 126 patientes sont décédées au cours du suivi et 8 patientes ont arrêté le suivi. Les SG à 3,5 et 10 ans selon les niveaux de TILs pour les patientes ayant une taille tumorale T1a/b/c et T2/3 sont illustrées dans les tableaux 15 et 16, respectivement.

Tableau 15 : Survie globale des patientes avec une taille tumorale T1a/b/c selon les niveaux de TILs [DE JONG2022]

Niveau de TILs	SG à 3 ans (95 % CI)	SG à 5 ans (95 % CI)	SG à 10 ans (95 % CI)
≥ 75 %	100 (100-100)	93,2 (87-99,9)	93,2 (87-99,9)
30 % à <75 %	93 (86,6-99,9)	77,2 (67-88,9)	71,8 (61-84,5)
< 30 %	83,7 (77,7-90,2)	68,1 (60,6-76,4)	65,8 (58,2-74,3)

Abréviations : SG, survie globale, CI, intervalle de confiance

Tableau 16 : Survie globale des patientes avec une taille tumorale T2/3 selon les niveaux de TILs [DE JONG2022]

Niveau de TILs	SG à 3 ans (95 % CI)	SG à 5 ans (95 % CI)	SG à 10 ans (95 % CI)
≥ 75 %	100 (100-100)	97,1 (91,8-100)	94,3 (86,9-100)
30 % à <75 %	87,9 (79,9-96,7)	81 (71,5-91,8)	79,3 (69,5-90,4)
< 30 %	73,9 (65,5-83,5)	56,5 (47,2-67,6)	52,1 (42,9-63,4)

Abréviations : SG, survie globale, CI, intervalle de confiance

De manière globale, les patientes avec un niveau élevé de TILs avaient un meilleur pronostic que les patientes avec un faible niveau de TILs. En analyse univariée, les patientes présentaient une réduction relative de 18 % du risque de décès (HR : 0,82 ; 95 % CI 0,77-0,88) par augmentation de 10 % du pourcentage de TILs. Après ajustement pour les variables clinicopathologiques, la réduction relative était de 19 % (HR ajusté : 0,81 ; 95 % CI 0,76-0,87).

Après un suivi médian de 15 ans, 107 patientes avaient développé des métastases à distance ou étaient décédées, et 78 patientes avaient développé une seconde tumeur maligne primitive comme premier évènement. La plupart des secondes tumeurs primitives concernaient des cancers du sein controlatéraux (N=57). L'incidence cumulée d'une métastase à distance ou de décès à 3,10 et 15 ans ainsi que l'incidence d'une seconde tumeur maligne primitive à 3,10 et 15 ans en fonction du niveau de TILs pour les patientes ayant une taille tumorale T1a/b/c et T2/3 sont recensées dans les tableaux 17 et 18, respectivement.

Tableau 17 : Incidence cumulée d'une métastase à distance ou de décès à 3,10 et 15 ans ou d'une seconde tumeur maligne primitive à 3, 10 et 15 ans selon le niveau de TILs chez les patientes ayant une taille tumorale T1a/b/c [DE JONG2022]

Niveaux de TILs	N	Métastase à distance ou décès à 3 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 3 ans (95% CI)	Métastase à distance ou décès à 10 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 10 ans (95% CI)	Métastase à distance ou décès à 15 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 15 ans (95% CI)
≥ 75%	59	1,7 (0-5)	6,8 (0,3-13,3)	3,4 (0-8,1)	15,3 (6,1-24,5)	3,4 (0-8,1)	20,6 (10-31,2)
30% à <75%	57	10,5 (2,5-18,5)	8,8 (1,4-14,2)	15,8 (6,2-25,4)	22,8 (11,8-33,8)	17,5 (7,5-27,5)	24,6 (13,2-36)
< 30%	136	26,7 (19,3-34,1)	4,4 (1-7,9)	32,6 (24,5-40,6)	9,7 (4,6-14,8)	32,6 (24,6-40,6)	15 (8,9-21,1)

Abréviations : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur, CI, intervalle de confiance

Tableau 18 : Incidence cumulée d'une métastase à distance ou de décès à 3,10 et 15 ans ou d'une seconde tumeur maligne primitive à 3, 10 et 15 ans selon le niveau de TILs chez les patientes ayant une taille tumorale T2/3 [DE JONG2022]

Niveaux de TILs	N	Métastase à distance ou décès à 3 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 3 ans (95% CI)	Métastase à distance ou décès à 10 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 10 ans (95% CI)	Métastase à distance ou décès à 15 ans (95% CI)	Seconde tumeur maligne primitive à 15 ans (95% CI)
≥ 75%	35	0 (0-0)	5,7 (0-13,5)	0 (0-0)	17,1 (4,4-29,8)	0 (0-0)	23 (8,9-37,1)
30% à <75%	58	12,1 (3,7-20,5)	12,1 (3,7-20,5)	13,8 (4,8-22,8)	19 (8,8-29,2)	14 (5-23)	22 (11,2-32,8)
< 30%	92	34,8 (25-44,6)	3,3 (0-7)	43,5 (33,3-53,7)	9,8 (3,7-15,9)	47 (36,6-57,4)	11 (4,5-17,5)

Abréviations : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur, CI, intervalle de confiance

En analyse multivariée, une augmentation de 10 % des TILs était associée à une diminution de l'incidence des métastases à distance ou des décès (HR : 0,74 ; 95 % CI 0,69-0,81). En revanche, une augmentation de 10 % des TILs était associée à une augmentation significative de l'incidence des secondes tumeurs malignes primaires (HR : 1,08 ; 95 % CI 1,01-1,15).

En conclusion, cette étude a démontré que les patientes jeunes (< 40 ans) atteintes d'un cancer du sein triple négatif N0 avec des niveaux de TILs élevés (≥ 75 %) avaient un excellent pronostic. Les auteurs concluaient que ces données pourraient servir de point de départ à la conception d'un essai randomisé et contrôlé de désescalade de la chimiothérapie. L'étude actuelle confirme l'importance des TILs en tant que complément précieux à l'ensemble des facteurs pronostiques standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. [DE JONG2022] (NP2)

L'étude de Park *et al.*, est une analyse poolée de 4 cohortes : 1 provenant d'un essai clinique randomisé prospectif (Gustave Roussy-France) et 3 cohortes rétrospectives monocentriques (Institut Curie-France, Italie, Corée) qui a inclus 476 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif n'ayant jamais reçu de chimiothérapie adjuvante. L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique intrinsèque des sTILs (lymphocytes infiltrant le stroma tumoral) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, en utilisant une analyse groupée des données individuelles des patientes et d'évaluer si les sTILs pouvaient permettre d'identifier un sous-groupe de patientes atteintes de cancer du sein triple négatif à un stade précoce ayant un excellent pronostic et pour lesquelles une chimiothérapie adjuvante pourrait être omise sur ce critère. Toutes les patientes ont eu une chirurgie mammaire : mastectomie (27 %) ou chirurgie conservatrice (73 %). Les caractéristiques cliniques des patientes sont recensées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai [PARK2019]

Caractéristiques	Gustave Roussy (N=95)	Institut Curie (N=150)	Italie (N=159)	Corée (N=72)	Total (N=476)
Âge, années					
Moyenne	50,5	72,4	66	57,3	63,6
SD	10	12,9	14,2	14,7	15,4

Médiane	50,5	76	67	57	65
sTILs (%)					
Moyenne	18,6	27,2	13	27,4	20,7
SD	18,5	24,1	18,9	31,6	23,7
Médiane	10	20	4	10	10
Taille tumorale, cm					
Moyenne	2,1	2	1,6	1,8	1,9
SD	0,9	1,5	1,6	1,6	1,5
Médiane	2	1,7	1,2	1,5	1,6
Manquant	1	0	7	0	8
Nombre de ganglions lymphatiques positifs					
Moyenne	0,9	0,6	1	0,3	0,7
SD	2,7	2,2	4,1	1,3	2,9
Médiane	0	0	0	0	0
Manquant	0	1	31	0	32
Statut ganglionnaire					
0, N (%)	71 (74,7)	124 (83,2)	109 (85,2)	63 (87,5)	367 (82,7)
1 (1-3 ganglions), N (%)	20 (21,1)	16 (10,7)	11 (8,6)	7 (9,7)	54 (12,2)
2 (>3 ganglions), N (%)	4 (4,2)	9 (6)	8 (6,2)	2 (2,8)	23 (5,2)
Manquant	0	1	31	0	32
Grade histologique					
1, N (%)	2 (2,1)	29 (20,6)	22 (14,4)	2 (2,8)	55 (12)
2, N (%)	44 (46,8)	51 (36,2)	54 (35,3)	26 (36,6)	175 (38,1)
3, N (%)	48 (51,1)	61 (43,3)	77 (50,3)	43 (60,6)	229 (49,9)
Manquant	1	9	6	1	17
Radiothérapie					
0, N (%)	15 (15,8)	41 (27,3)	48 (30,2)	42 (58,3)	146 (30,7)
1, N (%)	80 (84,2)	109 (72,7)	111 (69,8)	30 (41,7)	330 (69,3)
Nombre d'évènements					
SSMI, N (%)	56 (58,9)	33 (22)	61 (38,4)	23 (31,9)	173 (36,3)
SSMD, N (%)	39 (41,1)	27 (18)	38 (23,9)	14 (19,4)	118 (24,8)
SG, N (%)	36 (37,9)	23 (15,3)	36 (22,6)	12 (16,7)	107 (22,5)
Suivi (SG), années					
Médiane	22,1	5,6	9,9	6,3	8
CI 95 %	21,6-23,2	4,5-6,3	8,9-10,9	5,8-7,4	7,4-9
Minimum-Maximum	0,9-25,8	0,1-13	0-21,7	1,8-17,6	0-25,8

Abréviations : SD, standard deviation, sTILs, lymphocytes infiltrant le stroma tumoral, SSMI, survie sans maladie invasive, SSMD, survie sans maladie à distance, SG, survie globale

Les niveaux de sTILs étaient significativement associés à un grade plus élevé ($p < 0,001$), mais pas à l'âge ($p = 0,50$), à la taille de la tumeur ($p = 0,48$) ou au nombre de ganglions lymphatiques positifs ($p = 0,38$).

Les niveaux de sTILs étaient significativement associés à une amélioration des résultats de survie pour les trois critères d'évaluation. Chaque augmentation de 10 % des sTILs correspondait à un HR de 0,93

pour la survie sans maladie invasive (CI 95 % 0,87-1 ; $\chi^2 = 5,91$; $p = 0,051$), de 0,89 pour la survie sans maladie à distance (CI 95 % 0,81-0,98 ; $\chi^2 = 5,91$; $p = 0,015$) et de 0,91 pour la SG (CI 95 % 0,82-1 ; $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,048$).

Les analyses multivariées ont confirmé la valeur pronostique des niveaux de sTILs. Chaque augmentation de 10 % des sTILs correspondait à un HR de 0,90 pour la survie sans maladie invasive (CI 95 % 0,83-0,98 ; $\chi^2 = 3,35$; $p = 0,012$), de 0,86 pour la survie sans maladie à distance (CI 95 % 0,77-0,95 ; $\chi^2 = 9,63$; $p < 0,01$) et de 0,88 pour la SG (CI 95 % 0,79-0,98 ; $\chi^2 = 5,96$; $p = 0,015$).

En analysant la sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I, une excellente survie a été observée chez les patientes avec des sTILs ≥ 30 % (N=74), avec une survie sans maladie invasive estimée à 5 ans de 90,7 % (CI 95 % 84,4-95,6), une survie sans maladie à distance de 97 % (CI 95 % 92,9-100), et une SG de 98,4 % (CI 95 % 95,2-100). En comparaison, chez les patientes avec des sTILs < 30 %, il a été montré une survie sans maladie invasive estimée à 5 ans de 78,1 % (CI 95 % 72,7-83,3), une survie sans maladie à distance de 86,3 % (CI 95 % 82-90,8), et une SG de 89,5 % (CI 95 % 85,4-93).

En conclusion, cette étude montre que les niveaux de sTILs sont un facteur indépendant significativement lié au pronostic chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif au stade précoce non traitées par chimiothérapie adjuvante. De plus, des niveaux de sTILs ≥ 30 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I non traitées par chimiothérapie adjuvante, sont corrélés à un excellent pronostic en termes de survie sans maladie invasive, de survie sans maladie à distance et de SG. [PARK2019] (NP2)

1.2.2.1.4. En fonction du Ki-67

L'étude de **Zhu et al.**, avait pour objectif de déterminer le potentiel pronostique et prédictif du Ki-67 dans le cancer du sein triple négatif. La cohorte était composée de 1800 patientes dont l'âge médian était de 50 ans (18-70). Les patientes étaient divisées en 2 groupes distincts selon le pourcentage du Ki-67 : Ki-67 faible (≤ 30 % ; N=464) et Ki-67 élevé (> 30 % ; N=1336). Le stade clinique des patientes était I (34,8 % ; N=617), II (43,56 % ; N=784) ou III (10,94 % ; N=197). Les caractéristiques cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif selon l'expression du Ki-67 sont recensées dans le tableau 20.

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques des 1800 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif selon l'expression du Ki-67 [ZHU2020]

Caractéristiques	Population globale N=1800	Ki-67 faible N=464	Ki-67 élevé N=1336
Différenciation, N (%)			
I	3 (0,17)	3 (0,65)	0 (0)
II	311 (17,28)	168 (36,21)	143 (10,7)
III	1303 (72,29)	184 (39,66)	1119 (83,76)
Manquant	183 (10,17)	109 (23,49)	74 (5,54)
pT, N (%)			

T1	821 (45,61)	231 (49,78)	590 (44,16)
T2	739 (41,06)	173 (37,28)	566 (42,37)
T3	33 (1,89)	14 (3,02)	20 (1,49)
Manquant	206 (11,44)	46 (9,91)	160 (11,98)
pN, N (%)			
N0	1222 (67,89)	325 (70,04)	897 (67,14)
N1	386 (21,44)	88 (18,97)	298 (22,31)
N2	119 (6,61)	27 (5,82)	92 (6,89)
N3	73 (4,06)	24 (5,17)	49 (3,67)
Type de chirurgie, N (%)			
Mastectomie	1294 (71,89)	370 (79,74)	924 (69,16)
Chirurgie conservatrice	506 (28,11)	94 (20,26)	412 (30,84)
Chimiothérapie adjuvante, N (%)			
Non	75 (4,17)	42 (9,05)	33 (2,47)
Oui	1534 (85,22)	371 (79,96)	1163 (87,05)
Manquant	191 (10,61)	51 (10,99)	140 (10,48)
Radiothérapie adjuvante, N (%)			
Non	885 (49,17)	264 (56,9)	621 (46,48)
Oui	706 (39,22)	146 (31,47)	560 (41,92)
Manquant	209 (11,61)	54 (11,64)	155 (11,6)

En analyse univariée :

- un Ki-67 élevé ($p=0,0046$), une taille tumorale T2/3 ($p<0,001$) et une positivité des ganglions lymphatiques ($p<0,001$) étaient significativement associés à une SG plus courte ;
- un Ki-67 élevé ($p=0,009$), une taille tumorale T2/3 ($p=0,001$) et une positivité des ganglions lymphatiques ($p=0,001$) étaient significativement associés à une SSR (survie sans récurrence) plus courte.

En analyse multivariée :

- le statut ganglionnaire N ($p<0,001$), la taille de la tumeur T ($p=0,038$) et un Ki-67 élevé ($p=0,020$) étaient des facteurs indépendants significativement liés à la SG ;
- seuls le statut ganglionnaire N ($p<0,001$) et un Ki-67 élevé ($p=0,001$) étaient des facteurs indépendants significativement liés à la SSR.

Les HR d'une expression élevée du Ki-67 étaient de 1,947 (CI 95 % : 1,108-3,421) pour la SG et de 1,604 (CI 95 % : 1,118-2,300) pour la SSR, un faible niveau de Ki-67 étant utilisé comme référence.

En analyse de sous-groupe :

- **et en analyse univariée**, le seuil de Ki-67 à 30 % avait un potentiel pronostique et prédictif pour la SSR avec une taille tumorale ≤ 2 cm ($p=0,005$) ou un statut ganglionnaire négatif (N-) ($p=0,034$) par rapport à une taille tumorale >2 cm ($p=0,327$) et un statut ganglionnaire positif (N+) ($p=0,197$) ;
- **et en analyse multivariée**, le seuil de Ki-67 à 30 % avait un potentiel pronostique et prédictif pour la SSR avec une taille tumorale ≤ 2 cm ($p=0,008$) ou un statut ganglionnaire négatif (N-)

($p=0,038$) par rapport à une taille tumorale >2 cm ($p=0,278$) et un statut ganglionnaire positif (N+) ($p=0,156$).

En ce qui concerne la SG :

- en analyse univariée, chez les patientes dont la taille tumorale était ≤ 2 cm, le groupe Ki-67 faible avait une SG significativement meilleure ($p=0,014$) que le groupe Ki-67 élevé ($p=0,664$) tandis que dans le groupe N-, le groupe Ki-67 faible avait une meilleure SG sans significativité ($p=0,054$) comparé au groupe Ki-67 élevé ($p=0,460$) ;
- en analyse multivariée, chez les patientes dont la taille de la tumeur était ≤ 2 cm, le groupe Ki-67 faible avait une SG significativement meilleure ($p=0,017$) que le groupe Ki-67 élevé ($p=0,566$) tandis que dans le groupe N-, le groupe Ki-67 faible avait une meilleure SG sans significativité ($p=0,077$) comparé au groupe Ki-67 élevé ($p=0,338$).

Concernant les cancers du sein triple négatif de stade I (T1N0M0), une analyse univariée a démontré que le groupe Ki-67 élevé avait une SSR significativement plus mauvaise ($p=0,008$) que le groupe Ki-67 faible. Toujours pour ce stade, une plus mauvaise SG ($p=0,008$) et SSR ($p=0,005$) ont été observées dans le groupe Ki-67 élevé comparé au groupe Ki-67 faible.

Selon les auteurs, chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, le seuil de Ki-67 à 30 % avait un potentiel pronostique et prédictif précoce indépendamment lié à la SG et la SSR, et un Ki-67 > 30 % était significativement associé à un pronostic plus défavorable, en particulier pour les patientes de stade I. [ZHU2020] (NP2)

1.2.2.2. Taux de pCR après CTNA selon le stade clinique

Le groupe de travail rappelle que les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I ont été exclues :

- des essais de phase II ou III évaluant l'efficacité de régimes de CTNA + anti-PD-(L)1 ;
- des principaux essais majeurs (GeparSixto, CALBG40603 et BrightNess) évaluant l'efficacité des sels de platines en situation néoadjuvante, ce qui explique l'absence de données pour ce stade.

L'étude rétrospective de **Crosbie et al.**, avait pour objectifs de décrire les données démographiques, les caractéristiques cliniques et les schémas de traitement en fonction du statut de la pCR, et d'évaluer l'impact de la pCR sur la progression de la maladie et la survie après CTNA, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- (N=328) ou d'un cancer du sein triple négatif (N=168). La pCR était définie comme l'absence de maladie invasive résiduelle dans le sein et dans les ganglions lymphatiques axillaires après la CTNA. Deux régimes de CTNA ont été utilisés : une association cyclophosphamide + doxorubicine suivie de paclitaxel en monothérapie ou une association cyclophosphamide + docétaxel. **35,7 % (N=60) des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, ont obtenu une pCR contre 62,5 % (N=160) qui n'en ont pas obtenu.**

Ces patientes avaient un stade clinique I (10,1 % ; N=17), II (50 % ; N=84), III (26,2 % ; N=44) ou indéterminé (13,7 % ; N=23). Parmi les patientes ayant obtenu une pCR, 13,3 % (N=8), 56,7 % (N=34), 20 % (N=12) et 10 % (N=6) avaient respectivement un stade clinique I, II, III ou indéterminé. Parmi les patientes n'ayant pas obtenu une pCR, 8,6 % (N=9), 45,7 % (N=48), 30,5 % (N=32) et 15,2 % (N=16) avaient respectivement un stade clinique I, II, III ou indéterminé.

En analysant par stade, 47 % (8/17), 40 % (34/84), 27 % (12/44) des patientes de stade I, II et III avaient obtenu une pCR.

Tableau 21 : Taux de pCR en fonction du stade clinique au diagnostic [CROSBIE2023]

Stade clinique, N (%)	Population globale (N=168)	pCR (N=60)	Sans pCR (N=105)
I	17 (10,1)	8 (13,3)	9 (8,6)
II	84 (50)	34 (56,7)	48 (45,7)
III	44 (26,2)	12 (20)	32 (30,5)
Indéterminé	23 (16,7)	6 (10)	16 (15,2)

Abréviation : pCR, réponse histologique complète

L'âge moyen des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif était de 55,4 ans et aucune différence d'âge n'a été mise en évidence entre les patientes ayant obtenu une pCR (âge moyen de 54,3 ans) et celles n'en ayant pas obtenu (âge moyen de 56,1 ans). Des caractéristiques cliniques supplémentaires des patientes et la répartition selon l'obtention ou non d'une pCR sont recensées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Caractéristiques cliniques des patientes réparties selon l'obtention ou non d'une pCR [CROSBIE2023]

Caractéristiques	Population globale (N=168)	pCR (N=60)	Sans pCR (N=105)
Grade tumoral, N (%)			
1	1 (0,6)	0 (0)	1 (1)
2	39 (23,2)	12 (20)	27 (25,7)
3	126 (75)	47 (78,3)	76 (72,4)
Indéterminé	2 (1,2)	1 (1,7)	1 (1)
Statut ménopausique, N (%)			
Postménopause	104 (61,9)	34 (56,7)	69 (65,7)
Préménopause	46 (27,4)	19 (31,7)	26 (24,8)
Périménopause	5 (3)	1 (1,7)	3 (2,9)
Statut mutationnel BRCA1/2, N (%)			
Mutation germinale BRCA1	7 (9,7)	5 (19,2)	2 (4,5)
Mutation germinale BRCA2	2 (2,8)	2 (7,7)	0 (0)
Absence de mutation germinale BRCA	60 (83,3)	17 (65,4)	42 (95,5)
Variant génétique inconnu	3 (4,2)	2 (7,7)	0 (0)
Type de chirurgie, N (%)			
Chirurgie conservatrice bilatérale	3 (1,8)	0 (0)	3 (2,9)
Mastectomie bilatérale	46 (27,4)	20 (33,3)	24 (22,9)

Chirurgie conservatrice unilatérale	72 (42,9)	26 (43,3)	46 (43,8)
Mastectomie unilatérale	49 (29,2)	14 (23,3)	34 (32,4)

Abréviation : pCR, réponse histologique complète

En conclusion, les auteurs de cette analyse de cohorte observationnelle ont constaté que l'obtention d'une pCR était plus fréquente chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif de stade I que chez les patientes avec un cancer de stade II ou III. Ces données sont à nuancer en raison du faible effectif des patientes de stade I comparé aux patientes de stade II et III. [CROSBIE2023] (NP2)

L'étude rétrospective monocentrique de **Houvenaeghel *et al.***, avait pour objectifs d'examiner l'évolution de l'utilisation de la CTNA au cours des 16 dernières années dans un centre de lutte contre le cancer français, y compris les caractéristiques cliniques et pathologiques des patientes traitées. L'objectif principal était d'analyser les variations du stade et du sous-type de la tumeur au fil du temps. Les objectifs secondaires comprenaient des analyses du type de chirurgie mammaire et axillaire ainsi que de la pCR axillaire et intramammaire. La pCR était définie comme [ypT0 ou ypTis] et [ypN0 ou pN0sn ou pN1sn sans curage axillaire ou ypNx (absence de chirurgie axillaire)]. Cette cohorte était composée de 1629 patientes atteintes d'un cancer du sein (luminal A (N=393), luminal B HER2- (N=198), luminal HER2- de grade inconnu (N=3), luminal B HER2+ (N=302), HER2+ (N=220) ou triple négatif (N=513)) et traitées par CTNA, sans métastase au moment du diagnostic initial. Le stade des patientes traitées par CTNA a été déterminé à l'aide d'un examen clinique, d'une mammographie, d'une échographie et d'une IRM mammaire. La recherche de métastases à distance a été effectuée soit par PET-scan, soit par une combinaison de CT-scan et de scintigraphie osseuse. L'évaluation de l'état des ganglions lymphatiques a été déterminée par une biopsie du ganglion sentinelle associée ou non à un curage axillaire ou seulement par un curage axillaire. La procédure du ganglion sentinelle a été réalisée avant la CTNA pour les patientes cN0 ayant un cT ≤ 5 centimètres. La CTNA comprenait un traitement à base d'anthracycline et de taxanes. Toutes les patientes atteintes d'une maladie HER2+ ont reçu du trastuzumab pendant la CTNA. Les patientes qui présentaient des composants résiduels de carcinome canalaire *in situ* ont été considérées comme obtenant une pCR au niveau du sein. Les patientes présentant une tumeur résiduelle des ganglions lymphatiques axillaires (ypN1) ont été considérées comme n'ayant pas obtenu de pCR.

L'âge médian de la cohorte globale était de 50 ans ; 240, 935, 350 et 104 patientes présentaient respectivement une taille tumorale cT0-1, cT2, cT3 et cT4 ; 790, 817 et 22 patientes présentaient respectivement, un stade cN0, cN1 et cNx. Concernant la chirurgie mammaire, 733 d'entre elles ont été traitées par chirurgie conservatrice et 896 par mastectomie.

Concernant les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, 79 avaient une taille tumorale T0-1 (dont N=55 cN0 et N=24 cN1) et 434 avaient une taille tumorale T2-3-4 (dont N=227 cN0, N=199 cN1 et N=8 cNx).

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, 223 patientes (43,5 %) ont obtenu une pCR et 290 (56,5 %) n'en ont pas obtenu.

Dans la cohorte globale (tous sous-types confondus), une pCR a été obtenue chez 561 patientes (34,4 %) tandis que 1068 patientes (65,6 %) n'en ont pas obtenu.

Parmi les 561 patientes ayant obtenu une pCR :

- 89 (15,9 %), 340 (60,6 %), 102 (18,2 %) et 30 (5,3 %) avaient une taille tumorale cT0-1, cT2, cT3 et cT4 respectivement ;
- 311 (55,4 %), 243 (43,3 %) et 7 (1,2 %) avaient une atteinte ganglionnaire cN0, cN1 et cNx respectivement.

Parmi les 1068 patientes n'ayant pas obtenu de pCR :

- 151 (14,1 %), 595 (55,7 %), 248 (23,2 %) et 74 (6,9 %) avaient une taille tumorale cT0-1, cT2, cT3 et cT4 respectivement ;
- 479 (44,9 %), 574 (53,7 %) et 15 (1,4 %) avaient une atteinte ganglionnaire cN0, cN1 et cNx respectivement.

En analyse multivariée, aucune corrélation de la pCR avec la taille clinique de la tumeur n'a été mise en évidence : 37,0 % (89/240) de pCR pour les tumeurs cT0-1, 36,4 % (340/935) pour les tumeurs cT2 et 29,1 % (102/350) pour les tumeurs cT3 (cT0-1 contre cT≥1 ; p=0,222). Néanmoins, une forte association significative a été observée entre la pCR et le stade cN1 tous phénotypes confondus (OR : 1,499, p<0,0001).

En conclusion, le taux de pCR après CTNA n'était ni plus élevé ni significativement différent pour les tumeurs <2 cm par rapport aux tumeurs ≥2 cm, en particulier pour les sous-types HER2+ et triple négatif pour lesquels un traitement adjuvant peut être proposé afin d'améliorer le pronostic. Les auteurs ont conclu que le taux de pCR semble être en corrélation avec les caractéristiques intrinsèques de la tumeur et le statut clinique des ganglions lymphatiques plutôt qu'avec la taille de la tumeur. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de proposer une CTNA aux patientes présentant ces sous-types de tumeurs, en cas de ganglions axillaires cliniquement envahis (cN1) mais aussi en l'absence de ganglions suspects (cN0) lorsque la tumeur est inférieure à 2 cm. Une évaluation de la SG et de la SSR comparant les patientes avec ces tailles de tumeurs et ajustée pour d'autres facteurs pronostiques devrait être réalisée pour confirmer ces indications de CTNA. [HOUVENAEGHEL2022] (NP3)

L'étude rétrospective de **Sivina et al.**, portait sur 80 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I-III et avait pour objectif d'évaluer les facteurs cliniques et pathologiques associés au statut de la pCR après CTNA. La pCR était définie comme l'absence de cellules cancéreuses invasives résiduelles (ypTONOM0).

L'âge moyen de cette cohorte était de 51,3 ans (26-80) dont 21,3 % (N=17), 47,5 % (N=38) et 31,2 % (N=25) constituaient respectivement les catégories d'âge 20-39 ans, 40-59 ans et ≥60 ans. Le diamètre moyen de la tumeur primitive était de 32,67 mm (10-70).

Avant CTNA, 12,5 % (N=10), 65 % (N=52), 15 % (N=12), 7,5 % (N=6) avaient respectivement une taille tumorale cT1, cT2, cT3, cT4 et 48,8 % (N=39), 32,5 % (N=26), 7,5 % (N=6), 11,2 % (N=9) avaient respectivement un statut ganglionnaire cN0, cN1, cN2, cN3. Après chirurgie, 33,7 % (N=27), 35 % (N=28), 23,7 % (N=19), 6,3 % (N=5) et 1,3 % (N=1) avaient respectivement une taille tumorale ypT0, ypT1, ypT2, ypT3, ypT4 et 72,5 % (N=58), 21,2 % (N=17), 3,8 % (N=3), 2,5 % (N=2) avaient respectivement un statut ganglionnaire ypN0, ypN1, ypN2, ypN3.

Les patientes présentaient une mutation germinale BRCA1 dans 31,2 % (N=25) des cas, BRCA2 dans 1,3 % (N=1) des cas ou ne présentaient pas de mutation dans 67,5 % (N=54) des cas.

Les régimes de CTNA reçus étaient à base de platine (58,7 % ; N=47) ou non (41,3 % ; N=33). La moitié de la population avait un faible Ki-67 (<50 %) et l'autre moitié un Ki-67 élevé (≥50 %).

Concernant le type de chirurgie, 43,8 % (N=35) ont eu une résection sectorielle et une biopsie du ganglion sentinelle, 7,5 % (N=6) une résection sectorielle et un curage axillaire, 17,5 % (N=14) une mastectomie et une biopsie du ganglion sentinelle, 13,7 % (N=11) une mastectomie et un curage axillaire et 17,5 % (N=14) une mastectomie bilatérale.

Une récurrence s'est produite pour 18,7 % (N=15/80) des patientes et 11,2 % (N=9/80) d'entre elles sont décédées.

La taille de la tumeur et le statut ganglionnaire ont été évalués par IRM et les métastases à distance ont été détectées par tomodensitométrie.

Dans la population totale, le taux de pCR était de 32,5 % (N=26/80). Les caractéristiques cliniques des patientes qui ont obtenu une pCR sont décrites dans le tableau 23.

Tableau 23 : Caractéristiques cliniques des patientes ayant obtenu une pCR [SIVINA2023]

Caractéristiques	Total	pCR	Sans pCR	p
Total	80	26	54	
Âge				0,08
Moyenne	51,3	46	53	
Range	26-80	32-69	26-80	
95 % CI	48,6-54	36,7-61	47-58	
Groupe d'âge, N (%)				0,02
20-39	17 (21,3)	10 (58,8)	7 (41,2)	
40-59	38 (47,5)	8 (21,1)	30 (78,1)	
≥ 60	25 (31,2)	8 (32)	17 (68)	
Taille tumorale avant CTNA, N (%)				0,49
cT1	10 (12,5)	5 (50)	5 (50)	
cT2	52 (65)	17 (32,7)	35 (61,3)	
cT3	12 (15)	3 (25)	9 (75)	
cT4	6 (7,5)	1 (16,7)	5 (83,3)	
Statut ganglionnaire avant CTNA, N (%)				0,63
cN0	39 (48,8)	15 (38,5)	24 (61,5)	
cN1	26 (32,5)	6 (23,1)	20 (76,9)	
cN2	6 (7,5)	2 (33,3)	4 (66,7)	

cN3	9 (11,2)	3 (33,3)	6 (66,7)
Diamètre tumeur primitive, mm	0,54		
Moyenne	32,6	33,3	31,2
Range	10-70	10-70	12-55
95 % CI	29,5-35,8	29,3-37,8	25,9-36,5
Régime de CTNA, N (%)	0,09		
Avec platine	47 (58,7)	19 (40,4)	28 (59,6)
Sans platine	33 (41,3)	7 (21,2)	26 (78,8)
Statut mutationnel BRCA1/2, N (%)	0,001		
Mutation germinale	26 (32,5)	15 (57,7)	11 (42,3)
Sans mutation germinale ou inconnu	54 (67,5)	11 (20,4)	43 (79,6)
Ki-67, N (%)	0,007		
Faible (<50 %)	40 (50)	7 (17,5)	33 (82,5)
Élevé (≥50 %)	40 (50)	19 (47,5)	21 (52,5)

Abréviations : CTNA, chimiothérapie néoadjuvante, CI, intervalle de confiance, pCR, réponse histologique complète, p, p-value

L'obtention d'une pCR en fonction du régime de CTNA, avec ou sans platine, administré aux patientes est récapitulé dans le tableau 24.

Tableau 24 : Taux de pCR en fonction du régime de CTNA avec ou sans platine [SIVINA2023]

Régimes de CTNA	Total (N=80)	pCR (N=26)
Sans platine	33	7 (21,2 %)
AC/EC	2	1
AC/EC + paclitaxel	19	5
AC/EC + docétaxel	12	1
Avec platine	47	19 (40,4 %)
Carboplatine + doxorubicine/épirubicine	6	1
Carboplatine + docétaxel	11	6
Carboplatine + docétaxel + AC/EC	14	7
Carboplatine + paclitaxel + AC/EC	15	5
Cisplatine + doxorubicine	1	0

Abréviations : AC, doxorubicine/cyclophosphamide, EC, épirubicine/cyclophosphamide, pCR, réponse histologique complète, CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

Au cours de la période de suivi (médiane de 33 mois, 95 % CI 26-38 mois), 15 patientes ont progressé et 9 sont décédées. Chez les patientes présentant une récurrence, la survie moyenne à long terme était de 15 mois (10-41 mois, 95 % CI 11,6-25,3 mois). La SSR moyenne dans le groupe d'étude (N=80) n'a pas été atteinte. La SSR à 1 an était de 95 %, à 2 ans de 84,2 %, à 3 ans de 80,5 % et à 4 ans de 77,4 %. La SG à 1 an était de 100 %, à 2 ans de 96,1 %, à 3 ans de 88,7 % et à 4 ans de 85,3 %. Les différences de SSR et de SG entre les groupes pCR et sans pCR n'étaient pas statistiquement significatives. Le HR pour la SSR était de 2,36 (95 % CI 0,79-7,07 ; p = 0,123), et le HR pour la SG était de 2,13 (95 % CI 0,46-9,78 ; p = 0,32).

En analyse univariée, la SSR était corrélée avec le stade cT ($p=0,0033$), le stade cN ($p=0,0016$), le stade ypT ($p=0,025$) et le stade ypN ($p=0,0171$). En analyse multivariée, seul le stade cN était lié avec la SSR ($p=0,0423$).

En analyse univariée, la SG était corrélée avec le stade cT ($p=0,0274$), le stade cN ($p=0,0123$), le stade ypT ($p=0,0349$), le stade ypN ($p=0,0091$) et l'association de platine dans le régime de CTNA ($p=0,0213$). En analyse multivariée, seul le stade cN est lié avec la SG ($p=0,0502$).

En conclusion, les auteurs de cette étude rétrospective ont observé des taux de pCR significativement plus élevés après CTNA chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif avec un âge plus jeune (<40 ans), un score Ki-67 plus élevé et une mutation germinale BRCA1/2. Aucune association significative entre les taux de pCR et la taille tumorale ou l'atteinte ganglionnaire n'a été mise en évidence. [SIVINA2023] (NP4)

L'essai randomisé de phase II WSG-ADAPT-TN de Gluz *et al.*, a été conçu pour étudier l'effet de l'ajout en néoadjuvant de carboplatine ou de la gemcitabine à un régime court de nab-paclitaxel hebdomadaire de 12 semaines chez 336 femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif primitif invasif non inflammatoire non traité, opérable et unilatéral. Chez les patientes sans pCR, ce schéma devait être suivi d'une chimiothérapie standard à base d'anthracycline ; chez les patients avec pCR, l'omission d'une chimiothérapie supplémentaire à base d'épirubicine/cyclophosphamide était autorisée. L'un des principaux objectifs de l'essai était d'identifier les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif à un stade précoce (sur la base de la prolifération ou des modifications de l'imagerie après un premier cycle de traitement) et d'établir un régime de CTNA court, sans anthracycline, à base de taxane, avec un profil de toxicité favorable.

La pCR a été définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0/is ypN0) et a constitué le critère d'évaluation principal de l'essai (chez toutes les patientes et selon le "statut de réponse précoce").

Les patientes incluses dans l'essai ont été traitées par nab-paclitaxel 125 mg/m² d1,8 pendant quatre cycles de trois semaines, associé soit à la gemcitabine 1000 mg/m² d1,8 (bras A, N=182), soit au carboplatine (AUC 2) d1,8 (bras B, N=154). Les caractéristiques cliniques de ces patientes sont présentées dans le tableau 25.

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, le nab-paclitaxel ne possède pas d'AMM dans le traitement des cancers du sein triple négatif. À ce jour, l'indication figurant dans son AMM est la suivante : « indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastaté, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. »

Tableau 25 : Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'essai [GLUZ2018]

Caractéristiques	Total (N=336) N (%)	Nab-paclitaxel/gemcitabine (N=182) (N%)	Nab-paclitaxel/carboplatine (N=154) (N%)
Âge, années			
<40	59 (17,6)	26 (14,3)	33 (21,4)
40-<50	94 (28)	59 (32,4)	35 (22,7)
50-<60	90 (26,8)	50 (27,5)	40 (26)
≥60	92 (27,4)	47 (25,8)	45 (29,3)
Manquant	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,6)
Statut ménopausique			
Post-ménopause	157 (46,7)	81 (44,5)	76 (49,4)
Préménopause	163 (48,5)	89 (48,9)	74 (48,1)
Inconnu/incertain	16 (4,8)	12 (6,6)	4 (2,6)
Taille tumorale clinique			
1	125 (37,2)	68 (37,4)	57 (37)
2	188 (56)	102 (56)	86 (55,8)
3	18 (5,4)	10 (5,5)	8 (5,2)
4	5 (1,5)	2 (1,1)	3 (1,9)
Type histologique			
Manquant	4 (1,2)	2 (1,1)	2 (1,3)
Canalaire TNS	304 (90,5)	164 (90,1)	140 (90,9)
Lobulaire invasif	7 (2,1)	2 (1,1)	5 (3,2)
Médullaire	9 (2,7)	6 (3,3)	3 (1,9)
Autre	12 (3,6)	8 (4,3)	4 (2,6)
Statut ganglionnaire clinique			
0	248 (73,8)	135 (74,2)	113 (73,4)
1	77 (22,9)	42 (23,1)	35 (22,7)
2-3	11 (3,3)	5 (2,7)	6 (3,9)
Biopsie du ganglion sentinelle, chirurgie axillaire réalisée avant la CT	207 (61,6)	110 (60,4)	97 (63)
Statut ganglionnaire pathologique avant CT			
0	168 (50)	91 (50)	77 (50,6)
1	33 (9,8)	18 (9,9)	15 (9,7)
1mi	4 (1,2)	1 (0,5)	3 (1,9)
2	2 (0,6)	0 (0)	2 (1,3)
Chirurgie axillaire après thérapie*	144 (42,9)	80 (44)	64 (41,6)
0	91 (27,1)	49 (26,9)	42 (27,3)

1	37 (11)	20 (11)	17 (11)
2	11 (3,3)	7 (3,8)	4 (2,6)
3	5 (1,5)	4 (2,2)	1 (0,6)
Grade tumoral			
Manquant	2 (0,6)	0 (0)	2 (1,3)
2	22 (6,5)	10 (5,5)	12 (7,8)
3	312 (92,9)	172 (94,5)	140 (90,9)
Ki-67			
Médiane (range)	75 (10-100)	75 (15-100)	70 (10-95)
Manquant	12	6	6

*chez 23 patientes, la chirurgie axillaire a été effectuée avant et après traitement

Abréviations : TNS, type non spécifique, CT, chimiothérapie

Cinq patientes ne répondant finalement pas aux critères d'inclusion n'ont pas commencé le traitement ; trois ont retiré leur consentement et ont été exclues de la suite de l'analyse (sans précision du motif). Trois cent vingt-quatre patientes (97,9 %) ont eu une intervention chirurgicale (sans précision du type de chirurgie) ou une seconde biopsie pour confirmation histologique de la maladie résiduelle.

L'ajout de carboplatine a entraîné un taux plus élevé de pCR (ypT0/is ypN0) que l'ajout de la gemcitabine (45,9 %, CI 95 % 0,38-0,54 vs 28,7 % CI 95 % 0,22-0,36 ; CI 95% (dBA) 6,2-27,9 ; p=0,002 ; OR = 2,11 CI 95 % 1,34-3,36). Les taux de pCR ypT0/ypN0 étaient également plus élevés dans le bras contenant du carboplatine (45,2 %, CI 95 % 0,37-0,54 vs 25,8 % CI 95 % 0,20-0,33 ; CI 95 % (dBA) 8,4-29,8 ; p<0,001).

Après exclusion de l'analyse des patientes présentant une tumeur pN+ après une chirurgie axillaire réalisée avant le traitement, un taux de pCR de 48 % contre 30 % en faveur du bras traité nab-paclitaxel/carboplatine (p=0,002) a été retrouvé. Dans un sous-groupe rassemblant les tumeurs cT2-4 ou cN+, les taux de pCR étaient respectivement de 41,8 % avec le carboplatine et 25,5 % avec la gemcitabine (p=0,02).

Trois cent neuf patientes ont été opérées après 12 semaines de traitement ; chez 15 patientes, la CTNA a été poursuivie après confirmation histologique d'une maladie résiduelle ou d'une progression (avec une pCR ultérieure chez quatre patients). L'omission de la chimiothérapie postopératoire a été documentée chez 70 patientes avec une pCR (59,3 %).

Dans l'analyse de régression logistique, le Ki-67 ≥ médiane a eu un fort impact pronostique sur l'atteinte de la pCR chez toutes les patientes (OR = 2,99, CI 95 % 1,65-5,40 ; p<0,001) mais n'était pas prédictif. Le bénéfice du carboplatine par rapport à la gemcitabine pour la pCR est plus prononcé dans le sous-groupe préménopausique (p<0,001) comparé au groupe post-ménopausique. Néanmoins, le statut ménopausique n'a pas eu d'impact pronostique ou prédictif statistiquement significatif sur la pCR par l'analyse d'interaction.

Une taille tumorale clinique plus faible (cT=1 vs cT≥2) avait un impact pronostique favorable sur l'atteinte de la pCR (OR = 0,48 CI 95 % 0,30-0,77 ; p=0,002) (données de pCR selon la taille tumorale non communiquées), mais il n'y avait pas d'association prédictive avec le régime utilisé.

Les auteurs ont également classé les patientes en « répondeurs précoces (statut évalué à partir d'une évolution de l'index de prolifération ou sur examen d'imagerie réalisée après 1 cycle de traitement) », « non répondeurs » ou « inclassables ».

Parmi les 324 patientes dont le statut de pCR était évaluable :

- 144 (44,4 %) ont été considérées comme des répondeuses précoces (78 en raison d'une faible cellularité et 66 en raison d'une diminution du Ki-67) ;
- 118 étaient classées en non-répondeurs (36,4 %) ;
- et 62 (19,1 %) étaient inclassables en raison de l'absence d'une deuxième biopsie.

Les taux de pCR respectifs étaient de 44,4 %, 19,5 % et 50 % ($p < 0,001$ pour les répondeurs précoces par rapport aux non-répondeurs).

Les répondeurs précoces présentaient un taux de pCR 25 % (CI 98 % 11,5-36,9) plus élevé que les non-répondeurs ($p = 0,01$).

L'association nab-paclitaxel/carboplatine a généré des taux de pCR supérieurs à l'association nab-paclitaxel/gemcitabine chez les répondeurs précoces (52,8 % vs 36,1 %) et les non répondeurs (29,5 % vs 13,5 %).

En conclusion, cet essai chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, montre que l'association néoadjuvante nab-paclitaxel/carboplatine permet d'obtenir des taux de pCR (ypT0/is ypN0) supérieurs (45,9 %) à ceux de l'association néoadjuvante nab-paclitaxel/gemcitabine (28,7 %). De plus, une taille tumorale clinique plus faible (cT=1 vs cT≥2) a un impact pronostique favorable sur la pCR (OR = 0,48 CI 95 % 0,30-0,77 ; $p = 0,002$). [GLUZ2018] (NP1)

L'étude randomisée de phase II NeoSTOP (Neoadjuvant Study Of Two Platinum Regimens) de Sharma *et al.*, a porté sur 100 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif de stade I-III qui n'avaient pas été traitées par chirurgie mammaire définitive et n'avaient pas reçu de chimiothérapie systémique. Cette étude avait pour objectif de comparer les taux de pCR et RCB et le profil de toxicité des CTNA entre un bras A (carboplatine AUC6 toutes les 3 semaines x 4 cycles + paclitaxel 80 mg/m² chaque semaine x 12 cycles, suivi par doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² toutes les 2 semaines x 4 cycles) et un bras B (carboplatine AUC6 + docétaxel 75 mg/m² tous les 21 jours x 6 cycles). La pCR a été déterminée localement, sans examen pathologique centralisé et a été définie comme l'absence de maladie invasive résiduelle avec ou sans carcinome canalaire *in situ* dans le sein et l'aisselle (ypT0/isN0). Pour les patientes présentant des ganglions lymphatiques axillaires cliniquement/radiologiquement suspects, une confirmation histologique par biopsie percutanée ou par ponction cytologique était requise avant l'inclusion.

Les caractéristiques cliniques des patientes sont recensées dans le tableau 26.

Tableau 26 : Caractéristiques cliniques des 100 patientes incluses dans l'essai [SHARMA2021]

Caractéristiques	Total (N=100)	Bras A (N=48)	Bras B (N=52)
Âge au diagnostic, années, médiane (range)	51 (29-70)	51 (32-69)	54 (29-70)
Taille tumorale, mm, médiane (range)	27 (10-110)	25 (11-110)	28 (10-91)
Grade histologique, N (%)			
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	13 (13)	7 (15)	6 (12)
3	87 (87)	41 (85)	46 (88)
Taille tumorale, N (%)			
T1	19 (19)	11 (23)	8 (15)
T2	70 (70)	31 (65)	39 (75)
T3-4	11 (11)	6 (12)	5 (10)
Statut ganglionnaire, N (%)			
Négatif	70 (70)	34 (71)	36 (69)
Positif	30 (30)	14 (29)	16 (31)
sTILs, médiane (range) ^a	10 (1-95)	15 (1-95)	10 (1-95)
sTILs, N (%)^a			
<20 %	51 (57)	22 (52)	29 (60)
≥20 %	39 (43)	20 (48)	19 (40)
Mutation germinale BRCA1/2			
Non muté	65 (65)	33 (69)	32 (62)
Muté	17 (17)	7 (15)	10 (19)
Inconnu	18 (18)	8 (17)	10 (19)
Type de chirurgie^b			
Chirurgie conservatrice	48 (49)	25 (54)	23 (44)
Mastectomie	50 (51)	21 (46)	29 (56)

^aLes données de sTILs étaient disponibles pour 90 patientes (42 dans le bras A et 48 dans le bras B)

^bDeux patientes du bras A n'ont pas eu de chirurgie (une par décision personnelle et une suite à l'identification de métastases avant la chirurgie) et sont comptabilisées comme n'ayant pas obtenu de pCR.

Abréviations : sTILs, lymphocytes infiltrant le stroma tumoral

Les taux de pCR étaient identiques (54 %) dans les deux bras : bras A (N=48) (CI 95 % 40-69) et bras B (N=52) (CI 95 % 40-68). Le taux de RCB 0+I était de 67 % dans les deux bras.

L'analyse univariée par régression logistique a montré qu'un grade histologique III était associé à une probabilité plus élevée d'obtenir une pCR ($p=0,025$). La présence d'une mutation germinale BRCA ($p=0,052$) et de sTILs ≥ 20 % ($p=0,096$) étaient associées à une probabilité plus élevée d'obtenir une pCR. Cependant, les patientes présentant un stade clinique I/II ou ayant une taille tumorale T1-2 n'ont pas montré un avantage significatif d'obtenir une pCR par rapport aux patientes de stade III ($p=0,799$) ou ayant une taille tumorale T3-4 ($p=0,222$) (Tableau 27).

Tableau 27 : Analyse univariée des facteurs associés à l'obtention d'une pCR [SHARMA2021]

Variables	pCR (n/N)	OR	CI 95 %	p
Âge, années				
≤50	25/45	1	0,4-1,97	0,778
>50	29/55	0,89		
Statut ganglionnaire				
Négatif	38/70	1	0,41-2,27	0,93
Positif	16/30	0,96		
Taille tumorale				
T1-2	50/89	1	0,12-1,63	0,222
T3-4	4/11	0,45		
Stade clinique				
I/II	46/86	1	0,37-3,63	0,799
III	8/14	1,16		
Mutation germinale BRCA ^a				
Non muté	32/65	1	0,99-11,37	0,052
Muté	13/17	3,35		
Grade histologique				
1/2	3/13	1	1,21-18,38	0,025
3	51/87	4,72		
sTILs ^b				
<20 %	25/51	1	0,88-4,93	0,096
≥20 %	26/39	2,08		
Bras d'étude				
Bras A	26/48	1	0,45-2,17	0,974
Bras B	28/52	0,99		

^aLe statut mutationnel BRCA était disponible pour 82 patientes (40 dans le bras A et 42 dans le bras B)

^bLes données de sTILs étaient disponibles pour 90 patientes (42 dans le bras A et 48 dans le bras B)

Abréviations : pCR, réponse histologique complète, OR, odds ratio, sTILs, lymphocytes infiltrant le stroma tumoral

Après un suivi médian de 38 mois (intervalle : 6-59 mois), la SSE et la SG sont apparues similaires dans les deux bras. Les patientes ayant obtenu une pCR ont présenté de meilleures SSE et SG par rapport aux patientes n'ayant pas obtenu de pCR. La SSE estimée à 3 ans était de 100 % et 81 % (CI 95 % 69-93) chez les patientes avec et sans pCR, respectivement (log-rank $p < 0,003$). La SG estimée à 3 ans était de 100 % et 86 % (CI 95 % 75-96) pour les patientes avec et sans pCR, respectivement (log-rank $p < 0,003$). Les EI de grade 3/4 ont été plus fréquents dans le bras A que dans le bras B (73 % contre 21 %, $p < 0,0001$), les différences les plus notables concernant les taux de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie. Le protocole de chimiothérapie néoadjuvante utilisé dans le bras B a permis d'obtenir une pCR, un RCB 0+I et des taux de survie similaires à ceux observés dans le bras A, avec un profil de toxicité plus favorable. Parmi les patientes présentant un RCB I-III, 30 % du bras A et 38 % du bras B ont reçu une chimiothérapie adjuvante ($p = 0,752$).

En conclusion, cette étude a montré que l'association carboplatine + docétaxel permettait d'obtenir des taux de pCR (54 %), de RCB0+1 (67 %) et de survie similaire à l'association carboplatine + paclitaxel suivi par doxorubicine + cyclophosphamide mais avec un profil de toxicité plus favorable. De plus, les patientes présentant un stade clinique I/II n'ont pas obtenu des taux de pCR supérieurs par rapport aux patientes de stade III (53 % vs 57 % ; p=0,799). [SHARMA2021] (NP2)

1.2.2.3. Impact de la pCR sur la survie globale et la survie sans rechute

L'étude de **Yau et al.**, avait pour objectif d'évaluer la relation entre la RCB et le pronostic à long terme dans différents sous-types phénotypiques de cancer du sein. Pour être retenus pour cette analyse groupée (12 instituts et essais en Europe et aux États-Unis), les essais ou les cohortes devaient avoir inclus des patientes adultes (âgées de ≥18 ans) atteintes d'un cancer du sein primitif de stade I-III (pas de biopsie positive du ganglion lymphatique sentinelle, quel que soit le sous-type phénotypique) traitées par CTNA suivie d'une chirurgie et disposer de données sur le RCB et de données de suivi pour évaluer le critère principal de SSE et le critère secondaire de SSR à distance.

Cette cohorte était composée de 5161 patientes atteintes d'un cancer du sein dont 34,4 % (N=1774), 27,7 % (N=1430) et 37,9 % (N=1957) avaient respectivement des tumeurs triple négatives, HER2+ et HER2-/RH+.

Les régimes de CTNA reçus par les patientes sont répertoriés dans le tableau 28.

Tableau 28 : CTNA reçues par les patientes selon les études/cohortes [YAU2022]

Étude/Cohorte	N	Régimes de CTNA
Y-SPY1	162	Doxorubicine/cyclophosphamide Doxorubicine/cyclophosphamide + paclitaxel Doxorubicine/cyclophosphamide + paclitaxel + autre
Y-SPY2	938	Paclitaxel suivi de doxorubicine/cyclophosphamide ou Paclitaxel + NA suivi de doxorubicine/cyclophosphamide Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab suivi de doxorubicine/cyclophosphamide ou Paclitaxel + trastuzumab + NA suivi de doxorubicine/cyclophosphamide
ARTemis	800	Bévacizumab+docétaxel suivi de 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide ou Docétaxel suivi de 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide
IISGM	94	Carboplatine+docétaxel
MDACC	1158	Paclitaxel suivi de 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide Trastuzumab + paclitaxel suivi de 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide
NEOREP	717	Anthracyclines +/- trastuzumab Anthracyclines/taxanes +/- trastuzumab
KUMC	190	Carboplatine+docétaxel

TransNeo	180	5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide - docétaxel + trastuzumab 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide - docétaxel Docétaxel - cyclophosphamide Docétaxel Epirubicine, cyclophosphamide - docétaxel Epirubicine, cyclophosphamide - docétaxel + trastuzumab Docétaxel + carboplatine Docétaxel - cyclophosphamide + trastuzumab 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide - docétaxel + trastuzumab + pertuzumab 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide - paclitaxel Epirubicine, cyclophosphamide + trastuzumab Epirubicine, cyclophosphamide - paclitaxel Docétaxel + trastuzumab + pertuzumab Paclitaxel + trastuzumab
NKI	283	Paclitaxel, trastuzumab, carboplatine Paclitaxel, trastuzumab, carboplatine + pertuzumab Paclitaxel, trastuzumab, carboplatine suivi de vinorelbine/trastuzumab Paclitaxel, trastuzumab, carboplatine suivi de 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide, trastuzumab Doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel, trastuzumab, carboplatine Doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel, trastuzumab Epirubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel, trastuzumab Doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel, trastuzumab, carboplatine - pertuzumab 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide, trastuzumab - pertuzumab suivi de paclitaxel, trastuzumab, carboplatine - pertuzumab Vinorelbine/trastuzumab
Mayo	ND	ND
Edinburgh	ND	ND
Yale	ND	ND

Abréviations : CTNA, chimiothérapie néoadjuvante, NA, nouveaux agents, ND, non disponible

NA inclus : neratinib, veliparib+carboplatine, trebananib, ganitumab, MK2206, pertuzumab, trastuzumab-
emtansine+pertuzumab, ganetespib, pexidartinib ou pembrolizumab

Concernant le sous-groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, l'âge médian était de 49 ans, 45,4 % (N=806) présentaient une positivité ganglionnaire et 9,8 % (N=174), 63,8 % (N=1132), 17,5 % (N=310) et 6 % (N=106) avaient respectivement une taille tumorale T0-1, T2, T3 et T4.

La répartition des scores RCB après CTNA de ces patientes était la suivante : 43,4 % (N=770) RCB-0 (pCR), 12 % (N=212) RCB-I, 33,3 % (N=590) RCB-II et 11,4 % (N=202) RCB-III. En analyse univariée, un score RCB plus élevé était significativement associé à une SSE et à une SSR à distance plus courte, avec un HR par unité d'augmentation du score RCB de 1,98 (95 % CI 1,82-2,15, p<0,00001) pour la SSE et de 2,02 (95 % CI 1,84-2,21, p<0,00001) pour la SSR à distance.

En analyse multivariée, les associations entre le RCB et la SSE et la SSR à distance chez ces patientes sont restées significatives après ajustement pour l'âge, les catégories de stade tumoral et ganglionnaire et le grade histologique au départ (SSE HR 1,93 (1,74-2,13), p<0,0001 ; SSR à distance HR 1,96 (1,76-

2,17), $p < 0,0001$). En outre, les tailles tumorales T3 et T4 étaient significativement associées à des SSE et SSR à distance plus courtes dans cette analyse multivariée.

Les estimations des SSE et SSR à distance à 3, 5 et 10 ans en fonction du score RCB, sont répertoriées dans les tableaux 29 et 30, respectivement.

Tableau 29 : Estimations des SSE à 3,5 et 10 ans en fonction du score RCB pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif [YAU2022]

SSE						
Estimations KM (95 % CI)					HR (95 % CI)	p
Score RCB	N (%)	3 ans	5 ans	10 ans		
RCB-0	770 (43)	93 (92-95)	91 (88-93)	86 (81-90)	Référence	
RCB-I	212 (12)	84 (79-89)	80 (74-86)	75 (68-83)	2,16 (1,48-3,15)	0,00007
RCB-II	590 (33)	70 (67-74)	66 (62-70)	61 (57-66)	3,94 (3,5-18)	<0,00001
RCB-III	202 (11)	32 (26-39)	28 (22-35)	25 (19-33)	13,04 (9,8-17,35)	<0,00001

Abréviations : SSE, survie sans évènements, RCB, residual cancer burden, KM, Kaplan Meier, CI, intervalle de confiance, HR, hazard ratio, p, p-value

Tableau 30 : Estimations des SSR à distance à 3,5 et 10 ans en fonction du score RCB pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif [YAU2022]

SSR à distance						
Estimations KM (95 % CI)					HR (95 % CI)	p
Score RCB	N (%)	3 ans	5 ans	10 ans		
RCB-0	770 (43)	94 (93-96)	92 (89-94)	87 (83-91)	Référence	
RCB-I	212 (12)	85 (80-90)	82 (76-88)	77 (70-85)	2,23 (1,5-3,32)	0,00007
RCB-II	590 (33)	74 (70-77)	68 (64-73)	63 (58-68)	4,01 (3,01-5,35)	<0,00001
RCB-III	202 (11)	34 (28-42)	29 (24-37)	27 (21-34)	13,63 (10,09-18,41)	<0,00001

Abréviations : SSR, survie sans rechute, RCB, residual cancer burden, KM, Kaplan Meier, CI, intervalle de confiance, HR, hazard ratio, p, p-value

Les auteurs ont conclu que cette étude montrait, pour les cancers du sein triple négatif, une différence de la valeur pronostique du score RCB après CTNA pour la SSE et la SSR à distance : l'obtention d'un score RCB-II ou RCB-III était associée à une SSE et SSR à distance à 5 ans respectivement de 66 % et 68 % (RCB-II ; $p = 0,00007$) et 28 et 29 % (RCB-III ; $p < 0,00001$) alors que l'obtention d'une pCR (RCB-0) était associée à une SSE et SSR à distance à 5 ans respectivement de 91 % et 92 %. [YAU2022] (NP1)

L'étude de Cortazar *et al.*, (déjà utilisée dans la RBP Inca-SFSPM 2022), combinant 12 essais cliniques internationaux sur le traitement néoadjuvant des cancers du sein, a inclus 11955 patientes. Parmi ces patientes, 2616, 1086, 835, 1157 étaient respectivement atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2-, HER2+/RH+, HER2+/RH- et triple négatif. Pour 6261 patientes, le sous-type moléculaire n'était pas connu. Sur ces 11955 patientes, l'âge médian était de 49 ans, le stade tumoral clinique était représenté

par des tumeurs allant de T1 à T4d, 46 % avaient une atteinte clinique des ganglions lymphatiques. Le suivi médian global pour la SSE était de 5,4 ans (95 % CI 5,33-5,44) et pour la SG de 5,37 ans (5,31-5,43).

La pCR étant proposée comme un critère pronostique pour prédire les bénéfices cliniques à long terme, tels que la survie sans maladie, la SSE et l'OS. L'analyse du groupe CTNeoBC (Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast cancer), avait pour objectifs principaux :

- d'établir l'association entre la pCR après CTNA et la SSE ainsi que l'OS ;
- d'établir une définition de la pCR (ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0, ou ypT0/is) qui présentait la meilleure corrélation avec les taux de survie à long terme ;
- d'identifier les sous-types de cancer du sein pour lesquels la pCR est la mieux corrélée avec les taux de survie à long terme ;
- enfin, d'évaluer à l'échelle des essais thérapeutiques randomisés si l'augmentation de la fréquence de la pCR entre les groupes de traitement permet de prédire une amélioration de la SSE et de l'OS.

Pour être éligibles, les études devaient répondre à trois critères d'inclusion : inclure au moins 200 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire et traitées par CTNA suivie d'une chirurgie ; disposer de données sur la pCR, la SSE et la SG ; et avoir un suivi médian d'au moins 3 ans. Dix des 12 études ont comparé des régimes de CTNA à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. Deux essais n'ont inclus que des patientes ayant une tumeur HER2+, le premier a comparé l'ajout ou non de trastuzumab au régime de CTNA, le deuxième concernait l'ajout de trastuzumab à la CTNA suivi d'1 an de trastuzumab en adjuvant.

Les définitions de la pCR variaient d'un essai à l'autre. Les trois définitions de pCR les plus couramment utilisées ont été comparées afin d'établir leur association avec les résultats à long terme : ypT0 ypN0 (c'est-à-dire absence de cancer invasif et de cancer *in situ* dans le sein et les ganglions axillaires), ypT0/is ypN0 (c'est-à-dire absence de cancer invasif dans le sein et les ganglions axillaires, indépendamment du carcinome canalaire *in situ*), et ypT0/is (c'est-à-dire absence de cancer invasif dans le sein, indépendamment du carcinome canalaire *in situ* ou de l'atteinte ganglionnaire). Les patientes pouvaient obtenir une réponse pathologique complète selon plus d'une définition.

Parmi les 2131 patientes ayant obtenu une pCR, l'éradication de la tumeur présente dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0 ypN0 (N=1554) ou ypT0/is ypN0 (N=2131)) était plus fortement associée à une amélioration de la SSE (ypT0 ypN0 : HR 0,44 95 % CI 0,39-0,51 ; ypT0/is ypN0 : 0,48 0,43-0,54) et de la SG (0,36 0,30-0,44 ; 0,36, 0,31-0,42) que l'éradication de la tumeur mammaire seule (ypT0/is (N=2598) ; SSE : HR 0,6, 95 % CI 0,55-0,66 ; SG 0,51 0,45-0,58).

Suite à ce premier résultat, la définition retenue pour la pCR, ypT0/is ypN0, a été utilisée pour toutes les analyses ultérieures en l'absence de différence de survie sans événement ou de survie globale entre les patientes ypT0/is ypN0 et les patientes ypT0ypN0. **L'association entre la pCR et les résultats à long terme était parmi les plus fortes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (N=1157) (SSE : HR 0,24, 95 % CI 0,18-0,33 ; SG : 0,16, 0,11-0,25) [CORTAZAR2014] (NP2)**

Une étude rétrospective de cohorte de **Zhang et al.**, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la CTNA et le pronostic des patientes après CTNA combinée à la chirurgie conservatrice ou mastectomie dans le traitement du cancer du sein triple négatif de stade I-II. Cette étude comportait au total 126 patientes réparties en 2 bras : CTNA + chirurgie conservatrice (N=46) ou CTNA + mastectomie totale (N=80). L'âge médian de la cohorte était de 46 ans (26-72), 38 patientes étaient de stade clinique I et 88 patientes de stade clinique II, 55 patientes avaient un diamètre tumoral inférieur ou égal à 2 cm et 71 présentaient un diamètre tumoral supérieur à 2 cm. Les patientes présentaient un Ki-67 < 30 % (N=56) ou ≥ 30 % (N=70) et 34, 68, 24 démontraient respectivement un grade histologique I, II ou III. Toutes les patientes ont reçu 6 cycles de 30 mg/m² de doxorubicine liposomale et 80 mg/m² de docétaxel.

Le groupe chirurgie conservatrice regroupait 16 patientes de stade I et 30 patientes de stade II tandis que le groupe mastectomie regroupait 22 patientes de stade I et 58 patientes de stade II.

L'analyse univariée a montré que le stade clinique et le Ki-67 étaient tous deux des facteurs influençant l'efficacité de la CTNA (p=0,001). L'efficacité de la CTNA est plus élevée dans le stade I (86,8 %) que dans le stade II (54,5 %) quel que soit le choix de chirurgie associée ainsi qu'en présence d'une expression élevée du Ki-67 (80 % vs 44,6 %).

L'analyse multivariée a montré que le stade clinique I et l'expression élevée de Ki-67 étaient des facteurs indépendants significativement associés à l'efficacité de la CTNA (p=0,001).

Une autre analyse univariée montrait que le stade I clinique était significativement associé à un bon pronostic (p=0,044) (73,7 % stade I vs 54,5 % stade II) avec une tendance similaire mais non significative en faveur d'une meilleure SG (p=0,063) (84,2 % stade I vs 65,9 % stade II). De même, dans cette analyse univariée, une taille tumorale ≤ 2 cm était associée à un bon pronostic (76,4 % vs 47,9 % ; p=0,001) et à une meilleure SG (85,5 % vs 60,6 % ; p=0,001) comparé à une taille tumorale > 2 cm. Une faible expression du Ki-67 (<30 %) était également associée à un bon pronostic (92,9 % vs 34,3 % ; p=0,001) et à une meilleure SG (85,7 % vs 60 % ; p=0,001) comparativement à une expression élevée du Ki-67 (≥30 %).

L'analyse multivariée a montré que seule une faible expression du Ki-67 était un facteur indépendant significativement associée à un bon pronostic (p=0,001) et une meilleure SG (p=0,024).

Il est important de préciser que le pronostic a été évalué en fonction de la récurrence locale et des métastases à distance et que les patientes ont été divisées en un groupe de bon pronostic et un groupe de mauvais pronostic.

Par rapport aux études de cohortes prospectives, les limites de cette étude sont la petite taille de l'effectif, la brièveté du suivi et le biais des données. Par conséquent, des études prospectives plus rigoureuses doivent être menées pour vérifier les résultats de cette étude. [ZHANG2023] (NP4)

L'étude rétrospective de **Crosbie et al.**, (précédemment citée) avait pour objectifs de décrire les données démographiques, les caractéristiques cliniques et les schémas de traitement en fonction du statut de la pCR, et d'évaluer l'impact de la pCR sur la progression de la maladie et la survie après CTNA, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- (N=328) ou d'un cancer du sein triple négatif

(N=168). La pCR était définie comme l'absence de maladie invasive résiduelle dans le sein et dans les ganglions lymphatiques axillaires après la CTNA. Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ont reçu une association de cyclophosphamide + doxorubicine suivie de paclitaxel en monothérapie ou une association cyclophosphamide + docétaxel comme régime de CTNA.

Après avoir reçu la CTNA, 73,8 % (N=124) de ces patientes ne présentaient pas de progression contre 26,2 % (N=44) qui en présentaient une. Parmi les patientes ayant obtenu une pCR, 95 % (N=57) ne présentaient pas de progression tandis que 5 % (N=3) en présentaient une. Parmi les patientes n'ayant pas obtenu de pCR, 61,9 % (N=65) ne présentaient pas de progression tandis que 38,1 % (N=40) en présentaient une.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ayant obtenu une pCR étaient moins nombreuses à être décédées que celles qui ne l'avaient pas atteinte (5 % vs 31,4 %). La probabilité de survie à 36 mois était de 81,4 % (SE : 3,3) et était supérieure pour les patientes ayant obtenu une pCR (94,2 % ; SE : 3,2) en comparaison des patientes n'ayant pas obtenu de pCR (75 % ; SE : 4,6). Tous sous-types confondus (HER2-/RH+ et triple négatif), une analyse multivariée a montré que l'absence de pCR était un indicateur pronostique de survie plus faible que l'obtention d'une pCR (HR : 9,84 ; p=0,0002). Le stade clinique III était également un facteur prédictif d'une survie plus faible comparé au stade clinique I (HR : 4,04 ; p=0,0139).

Les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ont montré un taux de progression ou de mortalité de 29,8 %. Les patientes ayant obtenu une pCR étaient moins nombreuses à avoir progressé ou à être décédées que celles ne l'ayant pas atteinte (8,3 % vs 41,9 %). La probabilité de SSR à 36 mois était de 70,2 % (SE : 3,9) et était plus élevée chez celles ayant obtenu une pCR (92,6 % : SE : 3,6) que chez celles ne l'ayant pas atteinte (58,1 % : SE : 5,3). Tous sous-types confondus (HER2-/RH+ et triple négatif), une analyse multivariée a montré que le fait de ne pas obtenir de pCR était prédictif d'un risque accru de progression par rapport à l'obtention d'une pCR (HR : 7,20 ; p<0,0001). Le stade clinique III était également un facteur prédictif d'un risque plus élevé de progression comparé au stade clinique I (HR : 3,88 ; p = 0,0116).

Les auteurs de cette analyse de cohorte observationnelle ont conclu que l'obtention d'une pCR était corrélée à une amélioration de la survie dans le cancer du sein triple négatif, ce qui confirme l'utilité de l'évaluation de la pCR dans la pratique clinique réelle pour aider à guider la prise de décision pour le traitement adjuvant. Cette étude a confirmé la nature agressive de ce sous-type de cancer du sein et donc l'intérêt de la CTNA pour réduire le risque de progression et de décès. [CROSBIE2023] (NP2)

1.2.2.4. Données avec inhibition de PARP en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une mutation germinale BRCA1/2

Le talazoparib (Talzenna), au moment de l'expertise, ne possède pas d'AMM dans le traitement des cancers du sein triple négatif au stade précoce. « Talzenna est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités par anthracycline et/ou taxane au stade (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non éligibles à une hormonothérapie. »

Dans cet essai clinique de phase II, Litton *et al.*, ont évalué la pCR et la toxicité du talazoparib seul en néoadjuvant pendant 6 mois chez des patientes présentant une mutation germinale BRCA avant chirurgie définitive. Le talazoparib a été administré oralement à la dose d'1 mg /jour (0,75 mg/jour en cas d'insuffisance rénale) pendant 6 cycles de 28 j chez 61 patientes atteintes de cancer du sein triple négatif. L'âge médian de la cohorte était de 42 ans, 20 patientes étaient de stade I, 27 de stade II et 14 de stade III. Quarante-huit patientes présentaient une mutation BRCA1 et 13 une mutation BRCA2. Une réduction de la dose administrée inférieure à 80 % est considérée comme une réduction cliniquement significative par rapport au traitement prévu. De ce fait, 2 types de populations ont été étudiées : la population « évaluable » uniquement composée de patientes ayant reçu $\geq 80\%$ des doses de talazoparib prescrites au début du traitement et ayant eu une chirurgie mammaire/axillaire (N=48/61) et la population en « intention de traiter (ITT) » quant à elle composée des 61 patientes de l'étude. La pCR a été définie comme l'absence de cancer invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques axillaires sur la coloration H&E de l'échantillon de sein réséqué et de tous les ganglions lymphatiques régionaux prélevés après l'achèvement de la CTNA (ypT0/Tis ypN0). Le taux de pCR ainsi que le RCB ont été à la fois déterminés par l'investigateur de l'étude et un évaluateur indépendant.

Vingt-deux (45,8 %) des 48 patientes de la population évaluable ont obtenu une pCR (CI 95 %, 32,0 %-60,6 %) à la fois selon l'évaluation de l'investigateur et celle de l'évaluateur indépendant. Parmi les patientes de la population en ITT, le taux de pCR était de 49,2 % (30/61) (CI 95 %, 36,7 %-61,6 %) et de 47,5 % (29/61) (CI 95 %, 35,0 %-60,1 %) selon les évaluations de l'évaluateur indépendant et de l'investigateur, respectivement. Dans cette population en ITT, le taux de pCR chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I était de 45 % (9/20). Parmi les 48 patientes de la population évaluable, 45,8 % (N=22 ; CI 95 %, 29,4 %-63,2 %) ont obtenu un RCB 0/I par l'évaluateur indépendant, contre 50,8 % (N=31/61 ; CI 95 %, 35,5 %-66,0 %) dans la population en ITT. Quinze patients (31,3 % ; CI 95 %, 17,5 %-49,3 %) de la population évaluable et 17 patients (27,9 % ; CI 95 %, 16,1 %-43,7 %) de la population en ITT ont eu une RCB II. Dans la population en ITT, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I, 9 ont eu un RCB 0/I et 7 un RCB II. Parmi les patientes opérées (N=38 population évaluable ; N=49 population en ITT), 57,9 % (N=22 ; CI 95 %, 38,2 %-75,4 %) de la population évaluable contre 63,3 % (N=31 ; CI 95 %, 45,5 %-78,0 %) de la population en ITT ont obtenu un RCB 0/I. Un RCB II a été observée chez 15 (39,5 % ; CI 95 %, 22,5 %-59,4 %) patientes de la population évaluable et chez 17 (34,7 % ; CI 95 %, 20,3 %-52,5 %) patientes de la population en ITT.

Au total, 58 (95,1 %) patientes ont présenté des EI liés au traitement.

Seize (26,2 %) patientes ont interrompu le traitement avant la fin de la période de 24 semaines : 3 en raison d'EI, 10 en raison d'une progression de la maladie, 2 ont retiré leur consentement et 1 patiente a interrompu son traitement avant la fin pour subir une intervention chirurgicale.

Au cours de la phase de suivi à long terme, 4/30 (13,3 %) patientes obtenant une pCR, 10/16 (62,5 %) patientes obtenant une réponse pathologique partielle et 2/2 (100 %) patientes ne présentant aucune réponse dans la population en ITT ont reçu une combinaison de traitement adjuvant à base de cyclophosphamide, de doxorubicine, de platine ou de taxanes. En outre, parmi les 10/16 patientes ayant obtenu une pCR et ayant reçu un traitement adjuvant, 2 patientes ont reçu de la capécitabine et 1 patiente a reçu du 5-fluorouracile et de l'acide zolédronique.

Sur les 10 patientes ayant subi une progression de la maladie, 5 ont reçu une CTNA supplémentaire dans les 1 à 8 jours suivant la date de la progression de la maladie. Parmi les 5 patientes ayant reçu une CTNA, toutes ont reçu une thérapie à base de platine, 4 ont reçu du paclitaxel et 4 ont reçu du cyclophosphamide et de la doxorubicine. Parmi les 4 patientes ayant subi une progression de la maladie et qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante après la chirurgie, les patientes ont reçu des taxanes, du cyclophosphamide, du pertuzumab, du trastuzumab, de l'atezolizumab, un antimétabolite et/ou un traitement à base de platine. Une patiente a reçu une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante supplémentaire.

En conclusion, dans cette étude de phase II portant sur le talazoparib en monothérapie néoadjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce et présentant des mutations germinales du gène BRCA, le taux de pCR était de 45,8 % dans la population évaluable et de 49,2 % dans la population en ITT, ce qui est comparable aux taux de pCR obtenus avec les combinaisons de chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxanes. Concernant les patientes de stade I, dans la population en ITT, le taux de pCR était de 45 % (9/20). Les EI observés dans cette étude étaient conformes au profil de sécurité établi du talazoparib. [LITTON2023] (NP4)

1.2.2.5. Peut-on omettre la chirurgie mammaire et du creux axillaire après CTNA ?

Pour rappel, les recommandations INCa-SFSPM (2022) dans les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques concernant :

- Les indications du traitement conservateur en fonction de la réponse à la CTNA étaient :
 - S'il est possible et non contre-indiqué, le traitement conservateur est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante, quelle que soit la taille de la tumeur initiale (Avis d'experts),
 - Les lésions lumineuses, lobulaires ou multifocales ne sont pas une contre-indication au traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante (Grade C),
 - En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à la chimiothérapie néoadjuvante pour réaliser un traitement conservateur, une mastectomie est recommandée (Avis d'experts) ;
- Le traitement du creux axillaire recommandé en cas de CTNA était :
 - En cas de cNO clinique et radiologique (avec ou sans biopsie négative), en l'absence de bénéfice démontré de le réaliser avant et de son éventuel impact négatif sur le score RCB après CTNA, le prélèvement du ganglion sentinelle est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante (Grade B). En cas d'atteinte histologique du ganglion

sentinelle (micrométastatique ou macrométastatique), un curage axillaire complémentaire est recommandé (Grade B),

- En cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée sur biopsie avant la chimiothérapie néoadjuvante, un curage axillaire est recommandé d'emblée en dehors d'étude clinique (Avis d'experts).

Cet essai prospectif multicentrique, à bras unique, de phase 2 de **Kuerer *et al.***, (*non encore publié au moment de la publication des RBP INCa-SFSPM 2022*), a été réalisé dans sept centres aux États-Unis. Les 50 femmes âgées de 40 ans ou plus (âge médian de 62 ans), non enceintes, atteintes d'un cancer du sein cT1-2N0-1M0 triple négatif (N=21), HER2+/RH- (N=11) ou HER2+/RH+ (N=18) et présentant une lésion mammaire résiduelle de moins de 2 cm à l'imagerie après une CTNA, étaient éligibles à l'inclusion. L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets à long terme de l'omission de la chirurgie mammaire chez les patientes ayant obtenu une pCR après CTNA et déterminée par biopsie radioguidée (VACB). Les patientes ont reçu différents régimes de CTNA notamment en fonction des sous-types moléculaires : doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel (N=19), doxorubicine + cyclophosphamide suivi de paclitaxel et carboplatine (N=2), paclitaxel + trastuzumab (N=5), docétaxel, trastuzumab et pertuzumab (N=4), docétaxel, carboplatine et trastuzumab (N=2) ou docétaxel, carboplatine, trastuzumab et pertuzumab (N=18). Toutes les patientes ont subi une biopsie radioguidée (minimum de 12 carottes avec aiguille 9 G) de la tumeur après CTNA afin d'évaluer la pCR. Lorsqu'aucune maladie invasive ou *in situ* n'a été identifiée, la chirurgie mammaire a été omise et les patientes ont reçu une radiothérapie standard du sein entier (40 Gy en 15 fractions ou 50 Gy en 25 fractions) plus un boost (14 Gy en sept fractions) sur le lit tumoral. Sur les 21 patientes atteintes d'un cancer triple négatif, 15 (71 %) ont obtenu une pCR et n'ont pas été traitées par une chirurgie mammaire et les 6 (29 %) qui n'ont pas obtenu de pCR ont été traitées par une chirurgie conservatrice et axillaire. Après un suivi médian de 26,4 mois, aucune récurrence tumorale du sein ipsilatéral, aucun événement indésirable grave lié à la biopsie ni aucun décès lié au traitement (radiothérapie) n'est survenu chez ces 15 patientes.

En conclusion, le non-recours à la chirurgie mammaire chez les patientes hautement sélectionnées présentant une pCR, déterminée par VACB, à la suite d'une CTNA est possible et donne des résultats prometteurs. Cependant, d'autres essais cliniques prospectifs évaluant cette approche demeurent nécessaires. [KUERER2022] (NP4)

1.3. Conclusions de la littérature

1.3.1. Pronostic des cancers de stade I

1.3.1.1. En fonction du sous-type histologique

Sur ce sujet, une seule source a été retrouvée. Même s'il est communément admis que les cancers du sein triple négatif sont de mauvais pronostic et souvent associés à un grade histologique élevé, à une évolution clinique agressive et à la nécessité d'une chimiothérapie systémique, cette revue de la littérature a décrit 7 sous-types de ces cancers qui présenteraient un pronostic plus favorable et suivraient une évolution clinique indolente. Néanmoins, en raison de la rareté de ces tumeurs, les faibles données disponibles sur l'évolution clinique de ces patientes, limitent les conclusions. [CSERNI2021] (NP4)

1.3.1.2. En fonction de la taille tumorale

Sur ce sujet, cinq études ont été retrouvées (dont certaines études exposent des données contradictoires) et ont montré que :

- les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1a-bN0 présentent un très bon pronostic à 5 ans avec ou sans traitement par chimiothérapie adjuvante ([TARANTINO2023] (NP2) ; [VAZ-LUIS2014] (NP2)) et à 10 ans (SG de 88 % et une SSE de 83 %) [ROUANET2014] (NP4). La survie spécifique au cancer du sein à 5 ans, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, varie, selon les études, de 95 % à 97,7 % pour les stades T1aN0 et de 95 % à 95,76 % pour les stades T1bN0 et de 98,05 % à 100 % pour les stades T1aN0 et de 96,56 % à 98 % pour les stades T1bN0 en présence d'une chimiothérapie adjuvante. ([TARANTINO2023] (NP2) ; [VAZ-LUIS2014] (NP2)) ;
- les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif T1cN0 présentent un très bon pronostic à 5 ans avec ou sans traitement par chimiothérapie adjuvante [TARANTINO2023] (NP2) ;
- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, un bénéfice réel d'une chimiothérapie adjuvante sur le pronostic concerne majoritairement les patientes T1cN0 ([TARANTINO2023] (NP2) ; [XIN2020] (NP3) ; [STEENBRUGGEN2020] (NP2)) et plus rarement les patientes T1bN0 [XIN2020] (NP3).

1.3.1.3. En fonction des TILs

Sur ce sujet, deux études ont été retrouvées et ont montré que :

- les patientes jeunes (< 40 ans) atteintes d'un cancer du sein triple négatif N0, notamment les patientes de stade I, avec des niveaux de TILs élevés (≥ 75 %) avaient un excellent pronostic (SG à 5 ans de 93,2 %). L'étude actuelle confirme l'importance des TILs en tant que complément à l'ensemble des facteurs pronostiques standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. [DE JONG2022] (NP2) ;
- les niveaux de sTILs sont un facteur indépendant significativement lié au pronostic chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif au stade précoce non traitées par chimiothérapie adjuvante. De plus, des niveaux de sTILs ≥ 30 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I non traitées par chimiothérapie adjuvante, sont corrélés

à un excellent pronostic en termes de survie sans maladie invasive (90,7 %), de survie sans maladie à distance (97 %) et de SG (98,4 %) [PARK2019] (NP2).

1.3.1.4. En fonction du Ki-67

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que pour les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, le seuil de Ki-67 à 30 % avait un potentiel pronostique et prédictif précoce indépendant pour la SG et la SSR, et un Ki-67 > 30 % était significativement associé à un pronostic plus défavorable, en particulier pour les patientes de stade I. [ZHU2020] (NP2)

1.3.2. Taux de pCR après CTNA selon le stade clinique

Sur ce sujet, cinq études ont été retrouvées (dont certaines études exposent des données contradictoires) et ont montré que :

- l'obtention d'une pCR est plus fréquente chez les patientes de stade I que chez les patientes de stade II ou III. Ces données sont à nuancer en raison du faible effectif des patientes de stade I comparé aux patientes de stade II et III. [CROSBIE2023] (NP2) ;
- le taux de pCR après CTNA n'était ni plus élevé ni significativement différent pour les tumeurs < 2 cm par rapport aux tumeurs ≥ 2 cm, en particulier pour les sous-types HER2+ et triple négatif. Le taux de pCR semble être en corrélation avec les caractéristiques intrinsèques de la tumeur et le statut clinique des ganglions lymphatiques plutôt qu'avec la taille de la tumeur. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de proposer une CTNA aux patientes présentant ces sous-types de tumeurs, en cas de ganglions axillaires cliniquement envahis (cN1) mais aussi en l'absence de ganglions suspects (cN0) lorsque la tumeur est inférieure à 2 cm. [HOUVENAEGHEL2022] (NP3) ;
- des taux de pCR significativement plus élevés après CTNA ont été retrouvés chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif avec un âge jeune (< 40 ans), un score Ki-67 élevé et une mutation germinale BRCA1/2. Aucune association significative entre les taux de pCR et la taille tumorale ou l'atteinte ganglionnaire n'a été mise en évidence. [SIVINA2023] (NP4) ;
- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, l'association nab-paclitaxel/carboplatine entraîne des taux de pCR (ypT0/is ypN0) supérieurs (45,9 %) à l'association nab-paclitaxel/gemcitabine (28,7 %). De plus, une taille tumorale clinique plus faible (cT=1 vs cT≥2) a un impact pronostique favorable sur la pCR (OR = 0,48 CI 95 % 0,30-0,77 ; p=0,002). [GLUZ2018] (NP1) ;
- l'association carboplatine + docétaxel permet d'obtenir des taux de pCR (54 %), de RCB0+1 (67 %) et de survie similaire à l'association carboplatine + paclitaxel suivi par doxorubicine + cyclophosphamide mais avec un profil de toxicité plus favorable. De plus, les patientes présentant un stade clinique I/II n'ont pas obtenu des taux de pCR supérieurs par rapport aux patientes de stade III (53 % vs 57 % ; p=0,799) [SHARMA2021] (NP2).

1.3.3. Impact de la pCR sur la survie globale et la survie sans rechute

Sur ce sujet, quatre études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, il existait une différence de la valeur pronostique du score RCB après CTNA pour la SSE et la SSR à distance par rapport à

l'évaluation de l'atteinte ou non d'une pCR. L'obtention d'un score RCB-II ou RCB-III était associée à une SSE et SSR à distance à 5 ans respectivement de 66 % et 68 % (RCB-II ; $p=0,00007$) et 28 et 29 % (RCB-III ; $p < 0,00001$) alors que l'obtention d'une pCR (RCB-0) était associée à une SSE et SSR à distance à 5 ans respectivement de 91 % et 92 %. [YAU2022] (NP1) ;

- l'association entre la pCR et les résultats à long terme (SSE et OS) était parmi les plus fortes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif [CORTAZAR2014] (NP2) ;
- l'efficacité de la CTNA est plus élevée dans le stade I que dans le stade II, quel que soit le choix de la chirurgie associée ; le stade clinique I et l'expression élevée du Ki-67 sont des facteurs indépendants significativement associés à l'efficacité des CTNA ; le stade I clinique est significativement associé à un bon pronostic mais pas à une meilleure SG ; l'expression élevée du Ki-67 est associée à un moins bon pronostic et une SG plus faible. [ZHANG2023] (NP4) ;
- l'obtention d'une pCR était corrélée à une amélioration de la survie dans le cancer du sein triple négatif, ce qui confirme l'utilité de l'évaluation de la pCR dans la pratique clinique réelle pour aider à guider la prise de décision pour le traitement adjuvant. Cette étude a confirmé la nature agressive de ce sous-type de cancer du sein et donc l'intérêt de la CTNA pour réduire le risque de progression et de décès [CROSBIE2023] (NP2).

1.3.4. Données avec inhibition de PARP en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une mutation germinale BRCA1/2

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et montre qu'en dépit d'un bon profil de toxicité, l'administration du talazoparib seul en néoadjuvant pendant 6 mois, ne démontre pas des taux de pCR différents de ceux obtenus avec les combinaisons de chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxanes. [LITTON2023] (NP4)

1.3.5. Peut-on omettre la chirurgie mammaire et du creux axillaire après CTNA ?

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et montre que le non-recours à la chirurgie mammaire chez les patientes hautement sélectionnées présentant une pCR, déterminée par VACB, à la suite d'une CTNA est possible et donne des résultats prometteurs. Cependant, d'autres essais cliniques prospectifs évaluant cette approche demeurent nécessaires. [KUERER2022] (NP4)

LÉGENDE

- conduites à tenir recommandées
- conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

1.4. Recommandations

Le groupe de travail rappelle :

- que la CTNA peut être indiquée dans le but de permettre une conservation mammaire ;
- qu'en cas de non-obtention d'une réponse histologique complète après CTNA, un traitement adjuvant par capécitabine ou olaparib (si présence d'une mutation constitutionnelle BRCA) est possible ;
- que les données disponibles ne permettent pas de positionner le carboplatine dans le schéma de CTNA pour les patientes ayant des tumeurs T1N0.

Un rappel des conduites à tenir concernant le bilan d'extension initial du traitement par CTNA et de l'évaluation de la réponse à la CTNA est disponible en page 39 (« RBP SFSPM-INCa2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques »)

- S'il existe un doute sur l'indication d'une chimiothérapie et si celle-ci peut être évitée au vu de tous les paramètres clinico-pathologiques post-opératoires (pTN, Ki-67, sous type histologique, etc.), la chirurgie première doit être préférée (Avis d'experts).
- Pour les sous-types histologiques spéciaux de bon pronostic sous réserve qu'ils soient de bas grade : carcinome adénoïde kystique (CAK) de forme classique, carcinome sécrétoire, carcinome métaplasique de bas grade (carcinome adénosquameux de bas grade et carcinome métaplasique fibromatose-like), carcinome à cellules hautes et à polarité inversée, carcinome muco-épidermoïde de bas grade, cystadénocarcinome mucineux de bas grade, une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts). Le recours à une CTA doit être discuté au cas par cas lors de la RCP (Avis d'experts).
Pour tous ces sous-types, il est préconisé de réaliser une double lecture idéalement dans un centre expert (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives ≤ 1 cm (T1a-bN0), une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives > 1 cm et < 2 cm (T1cN0), le recours à une CTNA doit être discuté en RCP au cas par cas en tenant compte :
 - de l'accessibilité à un traitement conservateur ;
 - des caractéristiques tumorales (TILs¹¹ et Ki-67) ;
 - de l'âge et des comorbidités.En cas d'indication d'une CTNA, un régime dose-dense est recommandé (Avis d'experts). Par exemple, selon le schéma doxorubicine/cyclophosphamide ou épirubicine/cyclophosphamide suivi de paclitaxel +/- carboplatine¹². (Avis d'experts).

¹¹ Le carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec pattern médullaire (OMS 2019) est une nouvelle terminologie retenue par la classification OMS 2019 remplaçant celle de « carcinome médullaire » ou de « carcinome avec aspects médullaires » (OMS 2012) en raison de la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques et de la reconnaissance de l'implication des TILs dans le bon pronostic de ce type de tumeur. Ces tumeurs sont intégrées au groupe des carcinomes infiltrants de type non spécifique riches en lymphocytes.

¹² Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189 ; ONCO Aura 2021 ; ONCO Normandie 2020 ; ONCO Occitanie 2022 ; Sénorif 2021-2022.

- La balance bénéfice-risque d'une CTNA doit être évaluée et discutée en RCP chez les femmes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein localisé triple négatif opérable. (Avis d'experts).

Bilan d'extension initial du traitement par chimiothérapie néoadjuvante (*rappel des RBP SFSPM-INCa2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques »*)

Bilan d'extension locale

- L'indication de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) n'est pas en elle-même une indication d'IRM/ angiommammographie systématique (Avis d'experts).
- Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose :
 - sur la mammographie bilatérale¹³ et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire ;
 - en dehors des situations à haut risque^{14,15} l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée. L'angiommammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (cf. chapitre bilan initial – Grade C).
- En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations sur l'utilisation de critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie (diffusion, perfusion, aspect en imagerie, signatures radiomiques).

Bilan d'extension à distance

- Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique, il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension à distance à partir de la classification cT2 N1 Mx ou ≥ cT3 quel que soit le N (Grade B).
- Un bilan d'extension à distance n'est pas recommandé systématiquement pour les tumeurs cT1-T2N0 ou cT1N1 (Grade C). Il doit être discuté pour les formes à haut risque (grade élevé, femme jeune, tumeur triple négative, HER2 amplifié) (Avis d'experts).
- Si la technique est disponible dans des délais raisonnables, il est recommandé de réaliser le bilan préopératoire avec une TEP-TDM au FDG seule (Grade B). En cas d'absence ou d'indisponibilité de la modalité, il est recommandé de réaliser une TDM thoraco-abdominopelvienne associée à une scintigraphie osseuse (Grade B).
- Cas particulier du carcinome lobulaire infiltrant : les performances de la TEP-TDM étant plus limitées, les deux stratégies (TEP-TDM versus TDM thoraco-abdominopelvienne + scintigraphie osseuse) peuvent être effectuées indifféremment (Avis d'experts).

¹³ HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

¹⁴ Thésaurus – Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

¹⁵ Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de Santé. Mars 2014

Évaluation de la réponse au traitement par chimiothérapie néoadjuvante (rappel des RBP SFSPM-INCa2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques ») :

- La pCR (mammaire et axillaire) est le meilleur indicateur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (Grade B).
- En début de CTNA, la pose de clip sur la lésion principale est recommandée en cas de traitement conservateur, et elle peut être discutée en cas de mastectomie afin de guider l'examen anatomocytopathologique (Avis d'experts).
- Il est nécessaire de réaliser une surveillance clinique tout au long de la CTNA, avec mesure de la diminution de la taille tumorale. En cas de progression, un bilan d'imagerie locorégional et à distance (mammographie, échographie et TEP-TDM) et un avis RCP sont recommandés (Avis d'experts).
- Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM en milieu de traitement en dehors d'études cliniques, l'évaluation précoce de la réponse à la CTNA étant pour l'instant de l'ordre de la recherche clinique (Avis d'experts).
- Pour déterminer le type de chirurgie, une évaluation clinique et radiologique est recommandée au plus proche de la fin de CTNA sans retarder la prise en charge chirurgicale (Avis d'experts).

Évaluation de la réponse mammaire

- Il est rappelé que l'imagerie post-CTNA a pour objectif de définir au mieux la taille résiduelle de la lésion index et le type de réponse (concentrique ou fragmentée) afin de proposer une prise en charge chirurgicale adaptée.
- Pour le bilan post-CTNA, une mammographie et une échographie sont recommandées et un examen avec injection de produit de contraste (IRM/angiomammographie) peut être proposé en complément s'il a été réalisé initialement, l'ensemble devant être systématiquement comparé au bilan préthérapeutique initial et à l'examen clinique (Avis d'experts).
- L'évaluation par examen avec injection n'est pas recommandée si un projet de mastectomie avait été retenu initialement ou en cas de masse clinique résiduelle ne permettant pas un traitement conservateur (Avis d'experts).
- La chirurgie est systématiquement recommandée pour réaliser l'évaluation de la réponse histologique complète après CTNA. En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations concernant l'évaluation de la réponse histologique complète (pCR) par un examen ou une combinaison d'examens paracliniques.
- Une radiographie de la pièce opératoire est recommandée en cas de traitement conservateur. Elle peut être proposée en cas de mastectomie, surtout en cas de réponse clinique complète (Avis d'experts).
- La TEP-TDM n'est pas recommandée pour la recherche de la maladie résiduelle au niveau mammaire en fin de chimiothérapie néoadjuvante (Grade C).

Évaluation de la réponse axillaire

- Aucun examen d'imagerie n'est recommandé pour évaluer la réponse axillaire, faute de performances suffisantes (Grade C).
- L'évaluation de la réponse axillaire n'est pas prise en compte pour le moment dans les indications thérapeutiques (chirurgie), des études sont en cours.

Évaluation histologique

- Il est recommandé d'évaluer la réponse histologique aux niveaux mammaires et ganglionnaires par le RCB (*Residuel cancer burden*) (Grade B).

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie la coordonnatrice scientifique, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Pr DALENC Florence, Oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud - Institut universitaire du cancer Toulouse, Toulouse (coordonnatrice SFSPM)

Mme COUTIER Claude, Représentante patientes et proches, Association Collectif Triplettes Roses

Dr JOUVE Eva, Chirurgien sénologue, Oncopole Claudius Regaud - Institut universitaire du cancer Toulouse, Toulouse

Dr LABROSSE-CANAT Hélène, Pharmacien, DSRC ONCOAURA, Lyon

Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie, Anatomopathologiste, Institut du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier

Dr MIQUEL Catherine, Anatomopathologiste, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr PIERGA Jean-Yves, Oncologue médical, Institut Curie Paris & Saint-Cloud, Université Paris Cité, Paris

Dr POURROY Bertrand, Pharmacien hospitalier, AP-HM - Hôpital de la Timone, Marseille

Dr REGIS Claudia, Chirurgien sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Pr TEIXEIRA Luis, Oncologue médical, APHP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr TOLEDANO Daniel, Onco-généticien, Institut Rafael, Levallois-Perret

Mme VERGER Karine, Représentante patientes et proches, Association Collectif Triplettes Roses

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Coordination du projet par le département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament

BONGERS Amaury, chef de projets au département Bonnes Pratiques

DUPERRAY Marianne, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

RELECTURE NATIONALE (N=131)

Sur 131 relecteurs, 6 ont souhaité ne pas être cités.

Dr ALEXANDRE Marie, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr ALLOUCHERY Violette, Oncologue médical, groupe hospitalier du Havre, Montivilliers

Dr ALRAN Séverine, Gynécologue obstétricien, Hôpital Paris Saint-Joseph, Paris

Mme AMBROISE Nelly, Patiente ou proche, La Haye
 Dr AZUAR Anne-Sophie, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Grasse, Grasse
 Dr BACHELOT Thomas, Oncologue médical, Centre Léon Berard, Lyon
 Dr BACIUCHKA-PALMARO Marjorie, Oncologue médical, Hôpital Nord AP-HM, Marseille
 Dr BARON Marc, Gynécologue obstétricien, Clinique Mathilde, Rouen
 Dr BEGUINOT Marie, Gynécologue obstétricien, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne
 Pr BELKACEMI Yazid, Oncologue radiothérapeute, GHU Henri Mondor et UPEC, Créteil
 Dr BELKHIR Farid, Oncologue radiothérapeute, CH de Saint-Quentin, Saint-Quentin
 Dr BELLESOEUR Audrey, Oncologue médical, Institut Curie, Paris/Saint-Cloud
 Dr BENNA Mehdi, Chirurgien viscéral et digestif, Hôpital Robert Schumann, Metz
 Dr BERGHIAN Anca, Anatomocytopathologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
 Mme BERNAD Véronique, Patiente ou proche, Agen d'Aveyron
 Dr BERTRAND Benjamin, Pharmacien hospitalier, Hôpital de Grasse, Grasse
 Dr BLOUET Marie, Radiologue, CH Princesse Grace/IMGB Nice Europe, Monaco/Nice
 Dr BONNET Elise, Oncologue médical, GHM Grenoble/Institut Daniel Hollard, Grenoble
 Dr BOULANGER Loïc, Gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille
 Pr, BOURGIER Céline, Oncologue radiothérapeute, ICM Val d'Aurelle, Montpellier
 Dr BOURNETON Nathalie, Gynécologue obstétricien, CH Lucien Hussel, Vienne
 Dr BRILLAUD-MEFLAH Victoire, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Saint-Herblain
 Mme BROUSSE Annie, Patiente ou proche, Mouvaux
 Dr CABEL Luc, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
 Mme CADI Bernadette, Patiente ou proche, Urrugne
 Dr CAPDET Jérôme, Gynécologue obstétricien, Clinique Rive Gauche, Sarrus
 Dr CAQUANT Frederic, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux privés Le Bois et de Villeneuve-d'Ascq, Lille et Villeneuve d'Ascq
 Dr CARRABIN Nicolas, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
 Mme CARRE RIGOLET Christelle, Patiente ou proche, Pray
 Dr CASSOU-MOUNAT Thibaut, Médecin nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse
 Dr CHARAVIL Axelle, Gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
 Pr CLAVERE Pierre, Oncologue radiothérapeute, CHU Limoges, Limoges
 Dr CONVERSANO Angelica, Chirurgien plasticien, Gustave Roussy, Villejuif
 Dr CORET Mathilde, Gynécologue obstétricien, CHU Bordeaux, Bordeaux
 Dr CORNEA Claudiu, Oncologue médical, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
 Dr COSTAN Cristina, Oncologue médical, CHU Grenoble, Grenoble
 Dr COURTECUISSÉ Anne Catherine, Oncologue radiothérapeute, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
 Dr DA SILVA Angélique, Oncologue médical, CHU Caen, Caen
 Pr DALENC Florence, Oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse
 Dr DE NONNEVILLE Alexandre, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
 Dr DEBIEN Véronique, Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
 Dr DELGA Bérénice, Gynécologue obstétricien, Hôpital européen, Marseille
 Dr DERBEL Olfa, Oncologue médical, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon
 Dr DESAUW Christophe, Oncologue médical, CHU Lille, Lille
 Mme DIARRA Marie-Christine, Patiente ou proche, Villiers-le-Sec

Dr DIAZ Laetitia, Pharmacien hospitalier, Hôpital européen, Marseille

Dr DWORCZAK Marie, Oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr EMILE George, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Dr ESCANDE Alexandre, Oncologue radiothérapeute, Centre Léonard de Vinci, Dechy

Dr FAGUE Vassili, Gynécologue obstétricien, CH de Valenciennes, Valenciennes

Mr FANELLI Aldo, Cadre de santé, CHU Amiens, Amiens

Mme FAURE Nadine, Cadre de santé, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Dr FILLATRE Rémi, Oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

Dr FIRMIN Nelly, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr FITENI Frederic, Oncologue médical, CHU Nîmes, Nîmes

Mme FONTA Catherine, Patiente ou proche, Toulouse

Dr FRANK Sophie, Gynécologue médical, Institut Curie, Paris

Dr FURTOS FANGET Charlotte, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de la Loire, Saint-Étienne

Dr GARDAS Cécile, Gynécologue obstétricien, CH Rodez, Rodez

Dr GARNIER Agnès, Anatomocytopathologiste, Inopath Groupe Inovie, Montpellier

Dr GIMBERGUES Pierre, Chirurgien viscéral et digestif, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr GRELIER Laure, Oncologue radiothérapeute, AP-HM, Marseille

Dr GU Céline, Anatomocytopathologiste, Hôpital européen Georges Pompidou - APHP, Paris

Dr GUARINO Valentina, Pharmacien hospitalier, CH de Troyes, Troyes

Dr GUILLIBERT François, Gynécologue obstétricien, Provence Gynécologie, Aix-en-Provence

Dr GUIU Séverine, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr GURRIET Brice, Gynécologue obstétricien, Clinique Bouchard, Marseille

Dr GUTOWSKI Marian, Chirurgien viscéral et digestif, ICM Val d'Aurelle, Montpellier

Dr HEINEMANN Mellie, Gynécologue obstétricien, Centre Léon Berard, Lyon

Dr HERPIN Chloé, Pharmacien hospitalier, CH de Bigorre, Tarbes

Dr HESSAS Miassa, Gynécologue obstétricien, CH Dubois, Brive-la-Gaillarde

Pr JACOT William, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr JAFFRE Isabelle, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé des Côtes-d'Armor, Plérin

Dr JANKOWSKI Clémentine, Gynécologue obstétricien, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Mme KALOGEROPOULOS Carole, Diététicienne, Institut Curie, Paris

Dr KERBAGE Yohan, Gynécologue obstétricien, CHU de Lille, Lille

Dr KHALIL Riha, Oncologue médical, CH des Pays d'Aix, Aix-en-Provence

Dr KIAVUE Nicolas, Oncologue médical, Institut Curie, Paris

Pr KIROVA Youlia, Oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris

Dr LAKHDAR Sarra, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Mme LANTA Marie, Patiente ou proche, Flins-sur-Seine

Dr LEHEURTEUR Marianne, Oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen

Dr LEREBOURS Florence, Oncologue médical, Institut Curie Saint-Cloud, Saint-Cloud

Dr LEUFFLEN Léa, Gynécologue obstétricien, Clinique du Val d'Ouest, Lyon

Dr LIMA Suzanne, Gynécologue obstétricien, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne

Dr LIN Stéphanie, Gynécologue obstétricien, Clinique Belledonne/Cabinet Gynécologie, Saint-Martin-d'Hères

Mme LOUBAT Karen, IDE, Cabinet infirmier, Saint-Étienne

Dr MADELAINE Isabelle, Pharmacien hospitalier, CHU Saint-Louis, Paris

Dr MAILLIEZ Audrey, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr MALHAIRE Caroline, Radiologue, Institut Curie, Paris

Dr MARGINEANU Bogdan, Gynécologue obstétricien, CHR Metz-Thionville, Metz

Dr MARIE Guillaume, Oncologue médical, CH de Boulogne-sur-Mer, Boulogne-sur-Mer

Dr MEDIONI Jacques, Oncologue médical, Hôpital Européen Georges Pompidou-APHP, Paris

Pr MERAD-BOUDIA Zoher, Oncologue médical, ONCORA, Lyon

Dr MEURER Marie, Oncologue médical, Hôpital de la Timone, Marseille

Dr MINNE Floriane, Oncologue médical, Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne

Dr MULETIER Romane, Oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand

Dr NADEAU Cédric, Gynécologue obstétricien, Clinique du Fief de Grimoire, Poitiers

Dr NAHON Sophie, Oncologue médical, CH d'Aix-en-Provence, Aix-en-Provence

Dr NERON Mathias, Gynécologue obstétricien, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Pr PADOVANI Laetitia, Oncologue radiothérapeute, AP-HM, Marseille

Dr PARENT Damien, Pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims

Mme PAULMIN Magalie, Patiente ou proche, Saint-Bonnet-Elvert

Dr PFLUMIO Carole, Oncologue médical, ICANS, Strasbourg

Dr PISTILLI Barbara, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

Mr PRECOURT Valentin, IDE, Centre François Baclesse, Caen

Dr PUPPO Séverine, Gynécologue obstétricien, CHU Nord, Marseille

Dr RANCHON Florence, Pharmacien hospitalier, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Dr RARO Pedro, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Angers

Dr RAVAUD Rosine, Gynécologue obstétricien, Hôpital de la Conception, Marseille

Dr REBOUL Quentin, Gynécologue obstétricien, Clinique Mutualiste Chirurgicale, Saint-Étienne

Dr RENAudeau Céline, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Nantes

Dr RENOUVEL Frederique, Gynécologue obstétricien, CH Montauban, Montauban

Dr RODRIGUEZ BOCCARA Florence, Radiologue, CHU Nord, Marseille

Mme RUBECK Céline, IDE, Montluel

Dr SALMON Rémy, Chirurgien viscéral et digestif, Clinique Saint Jean de Dieu, Paris

Pr SERGENT Fabrice, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens

Dr SICARD Guillaume, Pharmacien hospitalier, CHU Timone, Marseille

Dr TABA Gabriel, Gynécologue obstétricien, CH de Troyes, Troyes

Dr THERET Pierrick, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie/CH Saint-Quentin, Amiens/Saint-Quentin

Dr THERY Van, Pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims

Dr THOMAS Nadia, Gynécologue obstétricien, CH Andrée Rosemon, Cayenne

Dr TRUFFLANDIER Nathalie, Oncologue médical, GHT La Rochelle Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Mme YASSINE Laïla, IDE, Gustave Roussy, Villejuif

Dr YAYE Ahmed Taleb, Oncologue médical, CH Intercommunal Nord-Ardenne, Charleville-Mézières

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Sur 232 professionnels de santé et représentants de patientes ou proches sollicités, 131 ont répondu, soit un taux de réponse de 56 %.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité (119 professionnels de santé au total) :

	Effectifs	% Obs.
Gynécologue obstétricien	40	33,60 %
Oncologue médical	39	32,80 %
Oncologue radiothérapeute	10	8,40 %
Pharmacien hospitalier	9	7,60 %
IDE	5	4,20 %
Chirurgien viscéral et digestif	4	3,40 %
Anatomocytopathologiste	3	2,50%
Radiologue	3	2,50 %
Cadre de santé	2	1,70 %
Chirurgien plasticien	1	0,80 %
Diététicienne	1	0,80 %
Gynécologue médical	1	0,80 %
Médecin nucléaire	1	0,80 %
Total	119	100 %

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu 95,75 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,56 sur une échelle de 1 à 9 (sur 94 réponses).

À la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté** ? », il y a eu 88,3 % d'accord fort – réponse moyenne de 8,09 sur une échelle de 1 à 9 (sur 94 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis pour évaluation. Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)

L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)

Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres)

Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)

Les réponses des relecteurs pour chaque question, sur l'accord aux conclusions, recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

			Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui)	Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des recommandations (% Oui)
QUESTION 1	« Cancers de stade I : chirurgie <i>versus</i> chimiothérapie néoadjuvante ? »	/	91,4 %	8,4 (90,6 %)	88,3 %

ANNEXES : CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8^E ÉDITION DE L’AJCC

Cette annexe est un extrait de TNM Classification des tumeurs malignes, huitième édition, sous la direction de James D. Briedley, Mary K. Gospodarowicz et Christian Wittekind, publié en 2017.

1. Notes préliminaires

Les indications relatives à cette localisation sont données sous les rubriques suivantes :

- règles de classification précisant les procédures d’évaluation minimales requises pour déterminer les catégories T, N et M ; des méthodes complémentaires peuvent être utilisées lorsqu’elles contribuent à affiner l’appréciation préthérapeutique des lésions ;
- sous-localisations anatomiques ;
- description des ganglions lymphatiques régionaux ;
- classification clinique TNM ;
- classification histopathologique pTNM ;
- grade de différenciation histopathologique G ;
- groupement par stades.

2. Règles de classification

La classification ne s’applique qu’aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l’homme que de la femme. Une confirmation histologique de la maladie est indispensable. La sous-localisation du point de départ de la tumeur doit être enregistrée mais n’est pas prise en compte pour la classification. En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c’est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue pour la classification. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une distinction des cas en fonction du type histologique.

Les procédures d’évaluation des catégories T, N et M sont les suivantes :

- Catégories T : examen clinique et imagerie (par exemple mammographie)
- Catégories N : examen clinique et imagerie
- Catégories M : examen clinique et imagerie

3. Sous-localisations anatomiques

1. Mamelon (C50.0)
2. Région centrale (C50.1)
3. Quadrant supéro-interne (C50.2)
4. Quadrant inféro-interne (C50.3)
5. Quadrant supéro-externe (C50.4)
6. Quadrant inféro-externe (C50.5)
7. Prolongement axillaire (C50.6)

4. Adénopathies régionales

Les adénopathies régionales sont :

1. Axillaires (homolatérales) : interpectoraux (ganglions de Rotter) et ganglions situés le long de la veine axillaire et de ses collatérales ; les ganglions peuvent être divisés en trois niveaux :
 - a. Niveau I (étage axillaire inférieur) : ganglions latéraux au bord externe du muscle petit pectoral
 - b. Niveau II (étage axillaire moyen) : ganglions situés entre les bords interne et externe du muscle petit pectoral, et ganglions interpectoraux (de Rotter)
 - c. Niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) : ganglions apicaux et ceux situés en dedans de la limite interne du muscle petit pectoral. Les ganglions désignés comme sous-claviculaires ou infraclaviculaires sont exclus.
2. Sous-claviculaires (homolatérales)
3. Mammaires internes (homolatérales) : ganglions situés dans les espaces intercostaux, le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique
4. Sus-claviculaires (homolatérales)

Note

Les ganglions intramammaires sont codés comme ganglions axillaires niveau I. Toute autre extension ganglionnaire lymphatique est codée comme métastase à distance (M1), y compris celles qui concernent les ganglions cervicaux ou mammaires internes contralatéraux.

5. Classification TNM

5.1. T – Tumeur primaire

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire
T0	Pas de signe de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalair <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i> ^a
Tis	(Paget) Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension ^b
T1a	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés) ^c
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion isolée du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané (y compris la « peau d'orange »), ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	À la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire ^d

Notes

^a L'AJCC exclut Tis (LCIS).

^b La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il existe de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que de la taille du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

^c L'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

^d Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de tumeur primaire mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

5.2. N – Adénopathies régionales

NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable

N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastases ganglionnaires axillaires (niveau I, II) cliniquement évidentes ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Notes

* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le suffixe (f), par exemple cN3a(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

5.3. M - Métastases à distance

M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

6. Classification histopathologique pTNM

6.1. pT - Tumeur primaire

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. La classification pT n'est possible que si l'invasion sur une marge de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il existe un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

6.2. pN – Adénopathies régionales

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte normalement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre de ganglions examinés normalement n'est pas atteint, classer pN0.

pNX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

pN0 Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

Note

* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1 Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes**

pN1mi Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)

pN1a Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension

pN1b Métastases mammaires internes

pN1c Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes

pN2 Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents** en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire

pN2a Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm

pN2b Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires

pN3

pN3a Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires

pN3b Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes

pN3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Note

** Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie : non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par un examen clinique

6.3. ypN post-thérapeutique

Le statut ypN post-thérapeutique doit être établi selon les mêmes méthodes que pour la classification clinique (préthérapeutique) N (voir section N – Adénopathies régionales). Le signe « sn » ne peut être utilisé que si l'examen du ganglion sentinelle a été réalisé après le traitement. S'il n'existe aucun symbole associé, cela signifie que l'évaluation du statut des ganglions axillaires a été réalisée par évidence axillaire.

Dans le cas où en post-thérapeutique, il n'y a eu ni examen du ganglion sentinelle ni évidence axillaire, la classification X (ypNX) doit être utilisée.

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

6.4. pM – Métastases à distance*

pM1 Présence de métastases à distance confirmée par l'examen histologique

Note

* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

7. Grade Histopathologique G

Le score de Nottingham est recommandé pour les grades histopathologiques des carcinomes invasifs (cf Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow up. Histopathology 1991; 19: 403–410).

8. Groupement par stades^a

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1 ^b	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0

	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

Notes

^a L'AJCC a aussi publié un groupement pronostique pour les cancers du sein.

^b T1 inclut T1mi

BIBLIOGRAPHIE

[BRIERLEY2017] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. The TNM classification of malignant tumours. 8. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.

[CORTAZAR2014] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 24529560.

[CROSBIE2023] Crosbie A, Le TK, Zhang Y, Das R, Ades F, Davis C, Gogate A. Neoadjuvant treatment and survival outcomes by pathologic complete response in HER2-negative early breast cancers. *Future Oncol*. 2023 Jan;19(3):229-244. doi: 10.2217/fon-2022-0801. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36974619.

[CSERNI2021] Cserni G, Quinn CM, Foschini MP, Bianchi S, Callagy G, Chmielik E, Decker T, Fend F, Kovács A, van Diest PJ, Ellis IO, Rakha E, Tot T, European Working Group For Breast Screening Pathology. Triple-Negative Breast Cancer Histological Subtypes with a Favourable Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 14;13(22):5694. doi: 10.3390/cancers13225694. PMID: 34830849; PMCID: PMC8616217.

[DE JONG2022] de Jong VMT, Wang Y, Ter Hoeve ND, Opdam M, Stathonikos N, Jóźwiak K, Hauptmann M, Cornelissen S, Vreuls W, Rosenberg EH, Koop EA, Varga Z, van Deurzen CHM, Mooyaart AL, Córdoba A, Groen EJ, Bart J, Willems SM, Zolota V, Wesseling J, Sapino A, Chmielik E, Ryska A, Broeks A, Voogd AC, Loi S, Michiels S, Sonke GS, van der Wall E, Siesling S, van Diest PJ, Schmidt MK, Kok M, Dackus GMHE, Salgado R, Linn SC. Prognostic Value of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Young, Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Patients Who Did Not Receive (neo)Adjuvant Systemic Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Jul 20;40(21):2361-2374. doi: 10.1200/JCO.21.01536. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353548; PMCID: PMC9287283.

[GLUZ2018] Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke EM, Forstbauer H, Braun M, Warm M, Hackmann J, Uleer C, Aktas B, Schumacher C, Bangemann N, Lindner C, Kuemmel S, Clemens M, Potenberg J, Staib P, Kohls A, von Schumann R, Kates R, Kates R, Schumacher J, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel+Carboplatin vs Nab-Paclitaxel+Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun 1;110(6):628-637. doi: 10.1093/jnci/djx258. PMID: 29228315.

[HOUVENAEGHEL2022] Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Viret F, Rua S, Sabiani L, Buttarelli M, Charaffe E, Monneur A, Jalaguier-Coudray A, Bannier M, Sabatier R, Gonçalves A. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Evolution of Clinical Practice in a French Cancer Center Over 16 Years and Pathologic Response Rates According to Tumor Subtypes and Clinical Tumor Size: Retrospective Cohort Study. *J Surg Res (Houst)*.

- 2022;5(3):511-525. doi: 10.26502/jsr.10020251. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36714356; PMCID: PMC9879000.
- [IGNATOV2018] Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Jul;144(7):1347-1355. doi: 10.1007/s00432-018-2644-2. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29675790.
- [KUERER2022] Kuerer HM, Smith BD, Krishnamurthy S, Yang WT, Valero V, Shen Y, Lin H, Lucci A, Boughey JC, White RL, Diego EJ, Rauch GM; Exceptional Responders Clinical Trials Group. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Dec;23(12):1517-1524. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36306810.
- [LITTON2023] Litton JK, Beck JT, Jones JM, Andersen J, Blum JL, Mina LA, Brig R, Danso M, Yuan Y, Abbattista A, Noonan K, Niyazov A, Chakrabarti J, Czibere A, Symmans WF, Telli ML. Neoadjuvant Talazoparib in Patients With Germline BRCA1/2 Mutation-Positive, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Results of a Phase II Study. *Oncologist*. 2023 Oct 3;28(10):845-855. doi: 10.1093/oncolo/oyad139. PMID: 37318349; PMCID: PMC10546823.
- [ORRANTIA-BORUNDA2022] Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, *et al*. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes
- [PARK2019] Park JH, Jonas SF, Bataillon G, Criscitiello C, Salgado R, Loi S, Viale G, Lee HJ, Dieci MV, Kim SB, Vincent-Salomon A, Curigliano G, André F, Michiels S. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1941-1949. doi: 10.1093/annonc/mdz395. PMID: 31566659.
- [ROUANET2014] Rouanet P, Roger P, Rousseau E, Thibault S, Romieu G, Mathieu A, Cretin J, Barneon G, Granier M, Maran-Gonzalez A, Daures JP, Boissiere F, Bibeau F. HER2 overexpression a major risk factor for recurrence in pT1a-bNOM0 breast cancer: results from a French regional cohort. *Cancer Med*. 2014 Feb;3(1):134-42. doi: 10.1002/cam4.167. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24407937; PMCID: PMC3930398.
- [SEER2022] Female breast cancer subtypes - Cancer Stat Facts. (s. d.). SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- [SHARMA2021] Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, Staley JM, Prochaska L, Wagner J, Amin AL, Larson K, Balanoff C, Elia M, Crane G, Madhusudhana S, Hoffmann M, Sheehan M, Rodriguez R, Finke K, Shah R, Satelli D, Shrestha A, Beck L, McKittrick R, Pluenneke R, Raja V, Beeki V, Corum L, Heldstab J, LaFaver S, Prager M, Phadnis M, Mudarantakam DP, Jensen RA, Godwin AK, Salgado R, Mehta K, Khan Q. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res*. 2021 Feb 15;27(4):975-982. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3646. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33208340; PMCID: PMC7887017.
- [SIVINA2023] Sivina E, Blumberga L, Purkalne G, Irmejs A. Pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer - single hospital experience.

Hered Cancer Clin Pract. 2023 Mar 16;21(1):4. doi: 10.1186/s13053-023-00249-1. PMID: 36922883; PMCID: PMC10018905.

[STEENBRUGGEN2020] Steenbruggen TG, van Werkhoven E, van Ramshorst MS, Dezentjé VO, Kok M, Linn SC, Siesling S, Sonke GS.

Adjuvant chemotherapy in small node-negative triple-negative breast cancer. Eur J Cancer. 2020 Aug;135:66-74. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.033. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32554215.

[SYMMANS2007] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Puztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785706.

[TARANTINO2023] Paolo Tarantino, Julieta Leone, Carlos Teodoro Vallejo, Rachel A. Freedman, Adrienne Gropper Waks, Olga Martínez-Sáez, Ana Christina Garrido-Castro, Filipa Lynce, Nabihah Tayob, Nancy U. Lin, Sara M. Tolaney, Jose Pablo Leone. Prognosis and trends in chemotherapy use for patients with stage IA triple-negative breast cancer (TNBC): A population-based study. Meeting Abstract ASCO 2023.

[VAZ-LUIS2014] Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, Gonzalez-Angulo AM, Moy B, Rugo HS, Theriault RL, Weeks JC, Winer EP, Lin NU. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. J Clin Oncol. 2014 Jul 10;32(20):2142-50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1608. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24888816; PMCID: PMC4076026.

[XIN2020] An X, Lei X, Huang R, Luo R, Li H, Xu F, Yuan Z, Wang S, de Nonneville A, Gonçalves

A, Houvenaeghel G, Li J, Xue C, Shi Y. Adjuvant chemotherapy for small, lymph node-negative, triple-negative breast cancer: A single-center study and a meta-analysis of the published literature. Cancer. 2020 Aug 15;126 Suppl 16:3837-3846. doi: 10.1002/cncr.32878. PMID: 32710666.

[YAU2022] Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, Hamy AS, Laé M, Reyat F, Sonke GS, Steenbruggen TG, van Seijen M, Wesseling J, Martín M, Del Monte-Millán M, López-Tarruella S; I-SPY 2 Trial Consortium; Boughey JC, Goetz MP, Hoskin T, Gould R, Valero V, Edge SB, Abraham JE, Bartlett JMS, Caldas C, Dunn J, Earl H, Hayward L, Hiller L, Provenzano E, Sammut SJ, Thomas JS, Cameron D, Graham A, Hall P, Mackintosh L, Fan F, Godwin AK, Schwensen K, Sharma P, DeMichele AM, Cole K, Puztai L, Kim MO, van't Veer LJ, Esserman LJ, Symmans WF. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):149-160. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902335; PMCID: PMC9455620.

[ZHANG2023] Zhang H, Wang Z, Liu W, Wang P, Zhang X. Breast-Conserving Surgery in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2023 Jan 17;2023:5431563. doi: 10.1155/2023/5431563. eCollection 2023. PMID: 36704213.

[ZHU2020] Zhu X, Chen L, Huang B, Wang Y, Ji L, Wu J, Di G, Liu G, Yu K, Shao Z, Wang Z. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. Sci Rep. 2020 Jan 14;10(1):225. doi: 10.1038/s41598-019-57094-3. PMID: 31937819; PMCID: PMC6959292.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS
/ Cancers de sous-type histologique triple négatif



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-38559-064-2
ISBN net : 978-2-38559-065-9

DEPÔT LÉGAL MARS 2024

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr