



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation du taux de conversion en chirurgie conservatrice chez
les patientes présentant un cancer du sein RH positif HER2 négatif
après chimiothérapie néoadjuvante entre 2016 et 2022 au
Centre Oscar Lambret.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2023 à 16h00
au Pôle Formation
par **Mathilde LEPERS**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Claudia REGIS

Madame le Docteur Aurore SUFFYS

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Nawale HAJJAJI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les
thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
I. Contexte	6
II. Indications de chimiothérapie néoadjuvante	7
III. La chimiothérapie néoadjuvante à visé de réduction tumorale	8
IV. Facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et pronostics	9
A. Critères cliniques et histologiques.....	9
B. Critères moléculaires et génétiques	10
1. Bases de la nouvelle classification	10
2. Définition des différents sous-types	10
C. Impact prédictif et pronostic	11
V. Les cancers du sein RH positif et HER2 négatif dits « luminaux »	12
A. Définition.....	12
B. Mécanismes de chimiosensibilité et d'hormonosensibilité	12
C. Modalités thérapeutiques des tumeurs lumineales	13
1. Chimiothérapie néoadjuvante	13
2. Conversion en chirurgie conservatrice	14
3. Chimiothérapie adjuvante	14
4. Signature génomique.....	14
VI. Historique.....	15
A. Évolution de la chimiothérapie néoadjuvante	15
B. Evolution des techniques chirurgicales	17
1. De la mastectomie totale à la mastectomie partielle	17
2. Avènement de l'oncoplastie	18
3. Spécificités du traitement chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante	18
VI. Problématique et objectifs.....	19
A. Problématique.....	19
B. Objectifs	20
MATERIEL ET METHODE	21
I. Population étudiée	21
II. Déroulement de la prise en charge.....	22
A. Consultation	22
B. Bilan d'imagerie.....	22
C. Traitement médical	23
1. Luminaux.....	23
2. HER2 surexprimés	23
3. Triples négatifs.....	24
D. Traitement chirurgical.....	24
III. Evaluation de la réponse.....	24

IV. Les caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques et histologiques.....	25
A. Données cliniques et radiologiques.....	25
B. Le traitement médical et chirurgical.....	26
C. Données histologiques	26
V. Analyses statistiques	27
RESULTATS	30
I. Description de la population étudiée	30
A. Diagramme de flux	30
B. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la cohorte luminale.....	31
II. Traitement par chimiothérapie néo adjuvante de la cohorte luminale	33
A. Protocoles de traitement	33
B. Tolérance.....	34
III. Réponse tumorale.....	35
A. Réponse pathologique complète	35
B. Variation du volume tumoral	35
IV. Prise en charge chirurgicale	39
A. Chirurgie finale	39
B. Parcours chirurgicaux	40
C. Conversion chirurgicale des luminales	41
V. Analyse d'association	42
A. Conversion chirurgicale.....	42
B. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	43
VI. Analyses de survie	45
A. Suivi médian	45
B. Analyses de survie sans maladie invasive.....	46
C. Analyse de survie globale	47
D. Analyses de survie selon le type de chirurgie réalisée	49
DISCUSSION.....	50
I. Rappel de l'étude.....	50
II. Méthodologie	51
A. Forces	51
B. Limites	52
III. Discussion des principaux résultats	52
A. Point de vue du chirurgien	52
1. Conversion chirurgicale des luminales.....	52
2. Prise en charge chirurgicales et reprises.....	53
3. Facteurs favorisant la conversion	54
B. Point de vue de l'oncologue	56
1. Taux de réponse histologique complète.....	56
2. Facteurs associés à la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	57
3. Données pronostiques	59
IV. Ouverture.....	60

CONCLUSION.....	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	64
ANNEXES.....	78

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG : Altération de l'état général

CTNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CTA : Chimiothérapie adjuvante

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

COL : Centre Oscar Lambret

EC : Epirubicine Cyclophosphamide

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2+, HER2 positif, HER2 surexprimé)

HT : Hormonothérapie

HTNA : Hormonothérapie néoadjuvante

IHC : Immunohistochimie

pCR : pathological response / réponse histologique complète

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

RLR : Récidive loco-régionale

RH : Récepteurs hormonaux

RO : Récepteurs à l'œstrogène

RP : Récepteurs à la progestérone

TN : Triple négatif

MP : Mastectomie partielle

MS : Maladie stable

MT : Mastectomie totale

MP : Maladie progressive

SG : Survie globale

SSM : Survie sans maladie

TEP : Tomographie par émission de position

INTRODUCTION

I. Contexte

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme en France. Il survient en moyenne à 63 ans et son incidence s'élève à 58 459 nouveaux cas en 2018 (1). Localisé, il est de bon pronostic avec un taux de survie nette pour les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015 de 87 % à 5 ans (2). Le taux de mortalité lié au cancer du sein est en baisse (12 146 décès en 2018) du fait du dépistage aux stades précoces de la maladie et à l'amélioration des thérapeutiques (1).

L'hétérogénéité des cancers du sein a historiquement été mise en évidence par l'immunohistochimie, révélant 3 sous-types historiques de cancer du sein basés sur le niveau d'expression des récepteurs hormonaux et de l'oncoprotéine HER2. Les cancers du seins « récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif » (improprement appelés « **luminaux** ») sont définis en immunohistochimie par la positivité des récepteurs aux œstrogènes (RO) et/ou des récepteurs à la progestérone (RP) avec un statut HER2 négatif (3). Il s'agit du cancer du sein le plus fréquent (70% des cas). Les cancers **HER2 positifs** (15% des cas) sont caractérisés par la positivité de l'oncoprotéine HER2 ou par son amplification en FISH/SISH, les RO et RP pouvant être positifs ou négatifs dans ce sous-type (4). Enfin, les cancers **triples négatifs** représentent aussi 15% des cas et sont définis par la négativité des récepteurs à l'œstrogène, à la progestérone et de l'oncoprotéine HER2 (5).

La stratégie de prise en charge du cancer du sein localisé est basée sur l'association de plusieurs traitements complémentaires (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées) dont l'indication dépend des caractéristiques tumorales cliniques, histologiques, et du geste chirurgical. La chirurgie reste la pierre angulaire de la prise en charge au stade précoce mais les indications de chimiothérapie et leur administration en pré ou en post-opératoire ont évolué.

Initialement, l'administration d'un traitement systémique préopératoire était réservée aux cancers du sein localement avancés inopérables ayant pour but de rendre les patientes éligibles à un traitement chirurgical. Ensuite les indications se sont étendues

aux cancers opérables d'emblée par mastectomie totale afin de permettre un geste moins invasif et d'envisager une chirurgie conservatrice réduisant ainsi la morbidité et améliorant la satisfaction esthétique des patientes (6). En effet, des essais cliniques de grande envergure et des analyses rétrospectives ont montré une amélioration des taux de conservation mammaire après un traitement systémique préopératoire (7)(8)(9).

II. Indications de chimiothérapie néoadjuvante

Dans la prise en charge des cancers du sein relevant d'une chimiothérapie systémique, la méta-analyse de l'EBCTCG de 2018 a montré une augmentation modérée du risque de récurrence loco-régionale en cas de CTNA mais il n'a été observé aucune différence significative dans le devenir à long terme des patientes selon que cette chimiothérapie était administrée avant ou après la chirurgie (10). Le choix du traitement et de la séquence thérapeutique sont décidés en RCP en prenant en compte différents critères.

L'ASCO a émis en 2021 des recommandations pour clarifier le positionnement d'un traitement systémique néoadjuvant listées ci-dessous (11) :

- Son indication est basée sur la présentation clinique, l'histologie tumorale, le grade, le stade, l'expression des RH et du statut HER2.
- La CTNA est proposée aux patientes non opérables d'emblée, présentant un cancer inflammatoire, une atteinte ganglionnaire N2 et N3 ou une tumeur T4 selon la classification TNM (annexe 1).
- Chez les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie et clairement éligibles à une chimiothérapie adjuvante, la CTNA peut être envisagée quand les patientes souhaitent une chirurgie conservatrice et que la taille de la tumeur par rapport au sein ne le permet pas. Elle a alors pour objectif de faciliter le geste chirurgical et de permettre des marges chirurgicales négatives lors de l'exérèse (12).
- La CTNA peut également être administrée en cas de tumeur opérable, lorsque le sous-type de cancer du sein est associé à une probabilité élevée de réponse. L'information sur la réponse histologique à l'issue de la chimiothérapie permet de définir la suite de la prise en charge en adaptant la stratégie adjuvante pour les sous-types triple négatif et HER2 positif, avec une escalade des thérapies

ciblées ou une chimiothérapie en cas d'absence de réponse pathologique complète. L'étude CREATE-X a démontré pour les cancers triple négatifs l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante orale par Capecitabine en cas de non réponse histologique complète (13). En ce qui concerne les cancers HER2 surexprimés une prescription de TDM-1 sera proposé en l'absence de réponse histologique complète au lieu de poursuivre seul le Trastuzumab sur la base des résultats de l'étude KATHERINE (14).

III. La chimiothérapie néoadjuvante à visé de réduction tumorale

L'essai NSABP B-06 a montré l'équivalence de survie entre la chirurgie mammaire conservatrice suivie de radiothérapie adjuvante et la mastectomie totale qui était la norme antérieure (15). Les recommandations de l'ASCO valident l'indication de CTNA à visé de réduction de taille tumorale pour permettre aux patientes de bénéficier d'un traitement conservateur. Le type de chirurgie dépend du désir de la patiente mais il faut à la fois une sécurité oncologique de pouvoir réséquer toute l'étendue de la maladie et fournir un résultat esthétique acceptable.

Aux États-Unis, le NSABP B-18 a été l'essai clinique historique pour comparer la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein opérable à un stade précoce et la chimiothérapie adjuvante (31). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la réponse tumorale, la réponse axillaire et la facilitation de la conservation mammaire après CTNA. Dans le groupe CTNA, 79 % ont eu une réponse clinique objective, 43 % ont eu une réponse clinique partielle tandis que 36 % ont eu une réponse clinique complète. Une augmentation du taux de conservation mammaire était observée après chimiothérapie néoadjuvante (67,8 % contre 59,8 %).

L'essai EORTC 10902 a montré une réduction significative de la taille clinique des tumeurs : 23% des patientes devant subir une mastectomie ont pu bénéficier d'une conservation mammaire (17).

Les essais Fem-024 (18), AGO B et GBG (19) rapportent une augmentation du pourcentage de patientes pouvant être traitées par conservation mammaire. Environ 10 à 30 % des patientes initialement candidates à la mastectomie totale ont été traitées par une chirurgie conservatrice après traitement néoadjuvant (20).

Une méta analyse de Mauri et al a évalué 9 essais randomisés incluant 3946 patients (21). On notait un taux plus élevé de conservation du sein dans le groupe CTNA.

Les premiers essais cliniques randomisés évaluant la CTNA ont mis en évidence une facilitation accrue de conservation du sein jusqu'à 25 % des patientes (22), ceci est secondaire au fait que le volume de résection nécessaire est déterminé par l'étendue de la maladie résiduelle sans nécessiter l'excision de tout le volume de la maladie avant le traitement (23). Les modèles de réponse comprenant soit un downstaging concentrique, soit de multiples foyers de maladie résiduelle, peuvent impacter sur la sélection des patientes pouvant bénéficier d'une MP et sur le volume de résection (24).

IV. Facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et pronostics

La présentation clinique, le type histologique et plus récemment les critères moléculaires et génétiques apportent des informations pronostiques (évaluation du risque de récurrence) et prédictives précises de chaque tumeur permettant une prise en charge personnalisée afin d'améliorer le pronostic des patientes.

A. Critères cliniques et histologiques

Traditionnellement, le pronostic des patientes était évalué cliniquement par le stade TNM. Les facteurs pronostics péjoratifs cliniques comportaient l'âge jeune, la taille tumorale de plus de 5 cm (stade T3) et le statut ganglionnaire positif (25)(26)(27).

Puis des critères histologiques ont été pris en compte. Ainsi les facteurs pronostics péjoratifs histologiques retrouvés dans la littérature sont le grade histopronostique (SBR = 3), la présence d'embolies vasculaires, l'index mitotique et le statut négatif des RH (28)(29).

Plus récemment on a assisté au développement des facteurs prédictifs cliniques et histologiques de réponse à la CTNA qui sont (30)(31)(32)(33)(34) :

- L'âge de moins de 40 ans,
- La taille tumorale de moins de 2 cm,
- Le grade 3,
- Le type histologique canalaire par rapport au lobulaire,
- L'absence de récepteurs hormonaux et la surexpression de HER2.

B. Critères moléculaires et génétiques

1. Bases de la nouvelle classification

Une classification moléculaire par Perou et Sorlie a été proposée en 2000 pour mieux caractériser cette néoplasie (35). Les classifications immunohistochimiques et moléculaires ne sont pas entièrement concordantes. En pratique courante, celle basée sur l'IHC est utilisée par simplicité. L'ESMO a également défini des sous-types intrinsèques à partir de l'IHC (36) prenant en compte des critères moléculaires et génomiques en plus des critères cliniques et histologiques. En effet, la connaissance des différents éléments pronostics et prédictifs clinico-histologiques ne permettait pas d'expliquer l'hétérogénéité des réponses des patientes à la CTNA. La recherche moléculaire a permis des progrès importants depuis quelques années. Ainsi, des nouvelles techniques d'analyse, utilisant les puces à ADN ou microarrays ont permis le regroupement de tumeurs ayant le même profil d'expression génique. Ces profils ont permis de classer les tumeurs en différents sous-types moléculaires ; les tumeurs de type « **luminal** », « **HER2 like** », « **normal like** », et « **basal like** ». Afin d'utiliser cette classification en pratique clinique, les marqueurs immunohistochimiques ont été analysés et décrits pour chaque sous-type (37)(38)(39).

2. Définition des différents sous-types

Le **luminal A** (expression de CK8/18) est caractérisé par le niveau d'expression le plus élevé du gène des RO. En pratique clinique, ce type moléculaire peut être défini comme les carcinomes exprimant fortement les RO et RP, de grade 1 ou 2, avec un index de prolifération faible (Ki 67 < à 14 %), avec un statut HER2 négatif (36)(40).

Le **luminal B** (expression de CK8/18 et CK19+) se différencie du luminal A par un niveau plus faible d'expression des gènes codant pour les RH et une expression forte des gènes de prolifération (Ki 67 > à 15 %). Ils se divisent en deux groupes selon l'expression de HER2. En pratique clinique, les tumeurs « luminal B like » / HER2 négatifs se définissent comme des carcinomes exprimant les RO, ne surexprimant pas ou peu les RP, de grade 2 ou 3, avec un index de prolifération élevé. Les tumeurs « luminal B like » / HER2 positif (CK 8/18/19+) se différencient du précédent groupe par la surexpression de HER2 quel que soit le taux des RP et l'index de prolifération.

Le type **HER2 like** (15 % des cas) est caractérisé par une surexpression et amplification du gène HER 2, sans surexpression des récepteurs hormonaux.

Le type **basal like** (CK de type basal CK 5/6, 14) correspond sur le plan phénotypique aux carcinomes triples négatifs n'exprimant ni les récepteurs hormonaux, ni l'oncoprotéine HER 2. Ils expriment en revanche un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium.

Les cancers de type **normal like**, aussi caractérisés par un phénotype triple négatif, expriment des gènes observés dans le tissu mammaire normal et dans le tissu adipeux.

C. Impact prédictif et pronostic

Ces différents sous-types tumoraux ont une valeur prédictive différente. Ainsi, le taux de pCR varie selon les sous-types moléculaires soit 7,5% pour le luminal A, 15% pour le luminal B/HER2-, 22% pour le luminal B/HER2+, 36% pour le HER2+/non-luminal, et 31% pour le triple négatif (41)(42).

La pCR a été associée à une amélioration de la survie sans récurrence ainsi qu'à une amélioration de la survie globale quand il s'agit d'un cancer du sein à un stade précoce (43)(44)(45). Cependant, la valeur pronostique de la pCR est différente selon les sous-types tumoraux. La pCR est associée à un excellent pronostic pour les tumeurs triples négatives, les tumeurs HER2+/RH- (non luminal), et les tumeurs RH+/HER2- agressives sauf pour le sous-type luminal A et les RH+/HER2+ (46)(47)(48).

Les patientes atteintes d'une tumeur RH+/HER2- ont une très faible probabilité d'atteindre une pCR mais ont le plus souvent un excellent pronostic par ailleurs. Alors que les patientes atteintes de tumeurs RH-/HER2+ ont un excellent pronostic lorsque qu'ils sont associés à la pCR (49).

Les taux de pCR se sont améliorés avec le temps et varient dans la littérature. Ils peuvent atteindre jusqu'à 40% pour les triples négatifs ou HER2 positifs selon les protocoles de traitement utilisés, mais restent faibles, de l'ordre de seulement 10% à 15% pour les luminaux (50). Ces variations sont liées à la différence de chimiosensibilité de ces sous-types moléculaires. Cependant, le type de molécules utilisé, la durée de la chimiothérapie et sa dose intensité influencent la pCR (43)(51).

V. Les cancers du sein RH positif et HER2 négatif dits « luminaux »

Dans ce travail, le terme « luminal » est utilisé pour décrire le sous-type des cancers « récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif ».

A. Définition

Ce sous-type demeure hétérogène, comme l'attestent les nombreuses propositions de subdivisions. La sous-catégorisation en deux groupes A et B repose sur leur valeur pronostique différente expliquée par leur divergence biologique (52). En France, le pourcentage de positivité des RH a été fixé en 1996 à 10 % de noyaux marqués de cellules carcinomateuses infiltrantes (53)(54). En 2010, les recommandations de l'ASCO proposaient un seuil de positivité à partir de 1% des cellules marquées (55). A la différence des autres études, il ne s'agit pas de la valeur assurant la meilleure concordance avec la méthode biochimique mais de celle qui est la mieux corrélée avec la réponse au traitement par hormonothérapie. La valeur seuil reste fixée à 10% dans la pratique française. Cependant, la mise à jour de 2020 reconnaît le groupe « RH faibles » et qu'il existe des données limitées sur les bénéfices de l'hormonothérapie pour les cancers avec 1 % à 10 % de positivité pour les RE (56).

B. Mécanismes de chimiosensibilité et d'hormonosensibilité

En général, les tumeurs à évolution agressive répondent rapidement et de manière spectaculaire à la chimiothérapie tandis que les tumeurs non agressives ont une réponse plus lente (57). Ainsi, la CNTA est devenue la norme pour les cancers triples négatifs $\geq T1c$ et/ou $N \geq 1$ et HER2 positif à partir de $T \geq 2$ et/ou $N \geq 1$ (58).

En revanche des ambiguïtés subsistent quant à la prise en charge par chimiothérapie des tumeurs lumineales.

Les récepteurs hormonaux (RE et RP) font partie de la super famille des récepteurs nucléaires chargée d'adapter les fonctions cellulaires à l'environnement de la cellule en régulant l'expression des gènes (59). On distingue 2 sous types RE : les $RE\alpha$ et les $RE\beta$. En cas d'excès de signal, une prolifération anormale entraîne un phénomène de tumorigénicité.

Le RE est le principal marqueur prédictif de réponse à l'hormonothérapie et représente une cible thérapeutique. L'hormonothérapie vise à bloquer l'action de prolifération du RE surexprimé en bloquant le ligand ou le récepteur. Une modulation thérapeutique est aussi possible (60).

Ainsi, la croissance des cellules tumorales luminales dépend principalement de la voie de signalisation des hormones. La chimiothérapie, de par son mécanisme d'action cytotoxique, cible les cellules qui se divisent rapidement. Or les cellules tumorales luminales ayant un index de prolifération faible se multiplient plus lentement ce qui explique leur moins bonne chimiosensibilité (61).

C. Modalités thérapeutiques des tumeurs luminales

1. Chimiothérapie néoadjuvante

Selon les recommandations actuelles de l'ASCO (62), la chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée à la place de la chimiothérapie adjuvante chez toute patiente atteinte d'un cancer du sein RH+/HER2- pour laquelle la décision de chimiothérapie peut être prise sans les données anatomopathologique sur la pièce opératoire et/ou des tests génomiques spécifiques à la tumeur. Elle peut donc être proposée aux patientes qui ont une indication de chimiothérapie adjuvante.

Sur la base des données récentes des études TAILOR X, RxPONDER et MINDACT (63)(64)(65), il est maintenant possible d'utiliser une signature génomique en post opératoire pour guider la décision de chimiothérapie adjuvante. La CTNA ne devrait être administrée en pré-opératoire uniquement si l'indication d'un traitement systémique est retenue dans tous les cas. Si cette certitude n'est pas établie et que la tumeur est opérable d'emblée, il faudrait plutôt débiter par une chirurgie première.

A ce jour, la pCR n'est pas un outil d'adaptation de la stratégie thérapeutique adjuvante pour les luminaux, excepté pour le sous-type limité des patientes ayant une mutation germinale BRCA. En effet, des études suggèrent l'intérêt d'un traitement adjuvant par Olaparib chez les patientes mutées BRCA1-2 sans réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante et présentant un score CPS + EG > 3 (66).

2. Conversion en chirurgie conservatrice

En résumé, les indications de traitement néoadjuvant par chimiothérapie sont plus restreintes dans ce sous-type de cancer : rendre opérable une patiente qui ne l'est pas que ce soit au niveau mammaire ou axillaire ou permettre possiblement un traitement conservateur mammaire chez une patiente qui le désirerait alors que la taille de la tumeur par rapport au sein nécessiterait sinon une mastectomie totale.

Dans le cas des tumeurs RH+/HER2 - le taux prévisible de réponse possible doit être pris en compte lors de la discussion avec la patiente. **Dans plusieurs études, le taux de pCR suite à une chimiothérapie pour une tumeur luminal A est de moins de 1% et pour une luminal B de moins de 10% à 15% (67)(68). Cependant, une réponse, sans être complète histologiquement, peut parfois être suffisante cliniquement pour éviter une MT et permettre un traitement conservateur.**

3. Chimiothérapie adjuvante

Le bénéfice de la chimiothérapie est variable et peut être très faible par rapport aux effets secondaires et risques de ce traitement. La prescription est donc à moduler et le jugement clinique doit tenir compte de plusieurs autres facteurs anatomiques tels l'atteinte ou non des ganglions, la taille de la tumeur, le grade, l'envahissement vasculaire, ainsi que des facteurs liés à la patiente elle-même soient l'espérance de vie, les comorbidités et plus récemment les signatures génomiques.

Actuellement on classe ces tumeurs en 3 niveaux de risque clinique :

- Risque faible : tumeur de moins de 0.5 cm et de moins de 1cm avec des caractéristiques des luminal A : pas d'indication de CTA,
- Risque intermédiaire,
- Haut risque : pT3, N+, grade 3 : un critère suffit pour indiquer une CTA.

4. Signature génomique

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, de nouveaux tests diagnostiques appliqués en post-opératoire, les signatures moléculaires, sont aujourd'hui disponibles pour différencier les patientes ayant un bénéfice à recevoir une chimiothérapie adjuvante.

Les études ont démontré que ces tests changeaient la prescription d'une chimiothérapie dans plus de 30% des cas, le plus souvent en l'évitant. On parle ainsi de « désescalade thérapeutique ». Les tests génomiques tels que l'OncotypeDx, Mammaprint, Endopredict ou Prosigna participent à l'évaluation du risque de récurrence et permettent d'aider à optimiser l'indication de chimiothérapie adjuvante participent à l'évaluation du risque de récurrence (69)(70)(71). Celle-ci peut être prise en fonction du bénéfice estimé en survie globale à 10 ans.

La HAS (avant les résultats de l'étude RXPONDER chez les N+) a identifié en 2019 la population N0 présentant un intérêt potentiel à utiliser les signatures génomiques en complément des critères cliniques et anatomopathologiques traditionnels.

Il s'agit des cas d'incertitude décisionnelle de CTA (niveau de risque intermédiaire), sans discordance clinico-pathologique majeure, et présentant les caractéristiques suivantes : « CCI ou CLI de grade 2, luminal, de 1 et 5 cm, avec un envahissement ganglionnaire microscopique ou absent et après vérification effective de l'absence d'indication préalable de CTA basée sur d'autres critères complémentaires tels que l'âge de la patiente ou la présence d'emboles lymphovasculaires » (72).

La décision de prescription de ces tests est décidée en RCP. Il n'y a actuellement aucun consensus qui approuve ou recommande une signature génomique en néoadjuvant.

VI. Historique

A. Évolution de la chimiothérapie néoadjuvante

Les protocoles de CTNA dans le cancer du sein se sont largement modifiés ces dernières années. Décrite par Claude Jacquillat, la CTNA a émergé dans les années 1980, après l'avènement des traitements systémiques. Elles étaient initialement constituées de doxorubicine et de cyclophosphamide avec les résultats de l'étude NSABP B18 qui était le plus grand essai randomisé incluant 1 523 patientes de 1988 à 1993, visant à comparer la chimiothérapie néoadjuvante et la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein opérable (73)(74).

La stratégie de la chimiothérapie néoadjuvante s'est ensuite modifiée avec une optimisation des protocoles, notamment l'ajout des taxanes afin d'augmenter le taux de pCR. Ainsi en 1997, l'étude NSABP B27 constituait en un essai randomisé visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du docétaxel associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide en situation néoadjuvante et adjuvante. Cette étude a montré l'efficacité de l'association anthracyclines et taxanes avec un taux de pCR augmenté à 26 % contre 13 %, ($p = 0,0001$) dans le groupe anthracyclines seules, sans modification de la survie sans récurrence et de la survie globale (75).

Puis d'autres essais ont suivi, testant l'inclusion de nouveaux agents de chimiothérapie ou thérapies ciblées afin d'obtenir le plus important taux de pCR, mais évaluant aussi la chimiothérapie séquentielle, concomitante ou le nombre de cures. L'introduction du trastuzumab en 1996 associé aux taxanes pour la prise en charge des tumeurs HER2+ a permis un gain en terme de réponse pathologique complète et de survie (76)(77).

On note ensuite l'avènement des protocoles doses denses initialement pour les tumeurs triples négatives de mauvais pronostic (78). Ces tumeurs ont ensuite bénéficié de l'ajout du carboplatine aux taxanes et aux anthracyclines qui est à présent recommandé pour toutes les tumeurs TN (79)(80). Encore plus récemment, on observe l'émergence de nombreuses études avec inclusion de nouvelles thérapies ciblées afin d'améliorer les résultats et notamment les taux de pCR et de survie. Dans l'étude randomisée de Schmid et al, le pembrolizumab administré en plus de la CTNA par carboplatine/taxol et anthracycline/cyclophosphamide pour les TN au minimum T2 et/ou N1 a permis d'obtenir un taux de pCR de 64,8% comparé à 51.2% dans le groupe placebo ($P < 0.001$) (81)(82).

Pour les cancers HER2 surexprimés, des essais sont en cours pour évaluer l'intérêt de l'adjonction du pertuzumab au trastuzumab en néoadjuvant mais ce traitement n'est pas remboursé actuellement en France en dans cette situation (83).

En revanche, on note qu'il n'y a pas eu de modification thérapeutique significative pour les cancers luminaux dont le traitement reste basé sur un protocole séquentiel standard séquentiel d'anthracycline et de taxane. Un schéma dose dense est indiqué pour les tumeurs de stade \geq T3 de l'AJCC (\geq N2, T2N2, T3N1) annexe 2.

B. Evolution des techniques chirurgicales

1. De la mastectomie totale à la mastectomie partielle

Parallèlement à l'amélioration des protocoles de chimiothérapie, les techniques chirurgicales se sont perfectionnées.

Initialement, les patientes étaient opérées par la technique de MT radicale selon Halsted qui consistait en l'ablation de la glande mammaire avec résection des muscles pectoraux, associée à la réalisation d'un curage axillaire concernant les trois étages de Berg (84).

Puis, des opposants à la mastectomie radicale ont permis une simplification du geste chirurgical. Patey a décrit en 1948 une intervention consistant en une mastectomie associée à la résection du muscle petit pectoral et au curage des trois étages de Berg, épargnant le muscle grand pectoral. Suite à l'avènement de la radiothérapie externe et au diagnostic plus précoce des tumeurs par une meilleure sensibilisation à la maladie, Madden et Auchincloss, ont décrit en 1965 la mastectomie radicale modifiée consistant en une ablation totale de la glande mammaire associée à un curage axillaire (étages I et II de Berg) (85).

La chirurgie conservatrice a vu le jour en Europe dans les années 1960. Cette nouvelle notion a été validée dans un premier temps par deux grands essais prospectifs randomisés : l'essai de Milan par Veronesi et al. et le NSABP B06 par Fisher et al. (86)(87). Ensuite, plusieurs études randomisées ont démontré que la conservation du sein était possible sans risque accru de mortalité pour des tumeurs inférieures ou égales à 5 cm, bien que le risque de récurrence locorégionale soit plus élevé (88).

Depuis les années 1970, on observe un véritable essor du traitement conservateur grâce à un dépistage plus précoce, à la chimiothérapie néoadjuvante et à l'amélioration des techniques chirurgicales incluant l'oncoplastie, permettant d'atteindre un taux global de traitements conservateurs de 70%.

2. Avènement de l'oncoplastie

Rietjens et Petit ont été à l'origine de l'émergence de l'oncoplastie dans les années 1990 qui correspond à l'adaptation des techniques de chirurgie plastique à la cancérologie mammaire (89)(90)(91)(92). Ces techniques permettent en effet l'exérèse de tumeurs plus volumineuses (taille moyenne de 5,25 cm) avec exérèse glandulaire et une taille des marges plus importante tout en limitant les séquelles esthétiques (89)(93)(94). Cette prise en charge paraît être oncologiquement satisfaisante, puisque de nombreuses études ont retrouvé des taux comparables de survie globale (oncoplastie 81.7% vs MP 76.5%, $p = 0.99$), de survie sans récurrence ($p=0.87$) et de RLR (oncoplastie 12.8 % vs MP 10.2%, $p = 0.85$) par rapport aux patientes traitées par MP simple (95)(96), même en cas de tumeurs localement avancées après CTNA (93)(97)(98). Le taux de reprises chirurgicales pour berges non saines ne semble pas augmenter en cas d'oncoplastie (99).

La chirurgie oncoplastique a débuté initialement par l'utilisation de mammoplasties de réduction à pédicule supérieur ou inférieur afin de réduire les séquelles du traitement conservateur du cancer du sein (100)(92). Puis, d'autres techniques ont vu le jour avec une adaptation du geste chirurgical en prenant en compte la taille, la localisation tumorale ainsi que le volume et le degré de ptose du sein, permettant ainsi d'étendre les indications de MP à des tumeurs jusque-là traitées par MT (101)(102).

3. Spécificités du traitement chirurgical après chimiothérapie néoadjuvante

L'objectif du traitement chirurgical conservateur après CTNA est le même que lors d'une chirurgie première. Il doit permettre l'excision complète de la tumeur avec des marges saines afin d'obtenir un bon contrôle local et de diminuer le risque de récurrence. La désescalade du traitement chirurgical du cancer du sein après CTNA permet une simplification du geste chirurgical et une amélioration des résultats esthétiques sans modifier la survie des patientes (45). Cette chirurgie doit cependant s'adapter à la réponse tumorale, d'où la nécessité d'une prise en charge particulière (103)(104).

En effet, une évaluation initiale mammaire et axillaire, à l'examen clinique et en imagerie doit permettre un bilan précis de la tumeur (localisation et taille tumorale, présence et

taille des micro-calcifications suspectes, bilan de lésions multiples). Des clips radio-opaques doivent être mis en place dans le lit tumoral pour permettre de repérer de manière plus précise la zone d'exérèse pour le traitement chirurgical après la CTNA en cas de réponse complète. Une évaluation fiable de la réponse tumorale, de la taille résiduelle et de la distribution des lésions par rapport à la tumeur initiale après CTNA est cruciale pour une chirurgie adéquate et une sécurité vis à vis des nouvelles marges.

L'exérèse doit porter sur le clip ou l'ensemble des lésions résiduelles grâce à une mastectomie partielle +/- oncoplastie ou une mastectomie totale. Enfin, l'analyse anatomopathologique permet d'évaluer l'état des berges et la réponse tumorale.

VI. Problématique et objectifs

A. Problématique

On observe ainsi une grande évolution dans les traitements aussi bien médicaux et chirurgicaux du cancer du sein.

La décision d'administrer un traitement systémique préopératoire est prise dans le cadre des RCP et est basée sur les recommandations des sociétés savantes. Sur ces éléments, le chirurgien discute avec la patiente de la faisabilité ou non d'un traitement conservateur d'emblée selon les caractéristiques de la maladie et le volume mammaire de la patiente.

Les indications de CTNA pour le sous-type luminal sont plus débattues, les taux de pCR sont plus faibles que ceux des deux autres sous-types, ce qui témoigne de leur moins bonne chimiosensibilité. Mais, même sans obtenir de réponse histologique complète, **on observe tout de même des réponses partielles avec une réduction de lu volume tumoral suffisante pour permettre à des patientes initialement inéligibles à un traitement conservateur d'en bénéficier par la suite. Cependant, les données sont peu nombreuses et variables d'une étude à une autre** (105)

Pour cette raison, la question de l'intérêt de l'indication de la CTNA dans le sous-type des cancers luminaux se pose. En effet, en plus d'un taux de réponse histologique

nettement moins élevé qui ne change pas la prise en charge adjuvante, les protocoles de traitement n'ont que très peu évolué, et l'approche néoadjuvante prive désormais les patientes de l'utilisation des signatures génomiques pour certaines d'entre elles.

B. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de conversion en chirurgie conservatrice chez les patientes présentant un cancer du sein luminal et inéligibles à cette chirurgie d'emblée (ou au prix d'une lourde morbidité) afin d'actualiser les données existantes avec celles de vie réelle provenant d'une cohorte monocentrique du Centre Oscar Lambret.

Les objectifs secondaires sont d'identifier des facteurs prédictifs de la réussite d'une conversion en chirurgie conservatrice et de la réponse tumorale après chimiothérapie néoadjuvante dans ce sous-type luminal.

Enfin, une démarche comparative avec les autres sous-types a également été entreprise.

MATERIEL ET METHODE

I. Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique menée au Centre Oscar Lambret chez une cohorte de patientes ayant une indication de chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein.

Les critères d'inclusion sont :

- Patientes ayant un cancer du sein histologiquement documenté entre 2016 et 2022,
- Patientes ayant bénéficié d'une CTNA puis d'une chirurgie au COL.

Les critères d'exclusion sont :

- Les patientes prises en charge pour une récurrence d'un cancer du sein (homo ou contro-latérale),
- Les patientes oligométastatiques,
- Les patientes qui ont eu leur protocole de traitement et/ou la chirurgie en dehors du COL,
- Les patientes finalement non opérées,
- Les patientes qui se sont opposées à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche.

Pour recenser les patientes éligibles, un croisement de 3 bases de données du centre a été effectué : les listes de RCP, le logiciel CHIMIO® et la base CONSORT.

Le dossier de toutes les patientes qui étaient présentes dans au moins une de ces bases a été screené afin de vérifier si elle remplissait ces critères d'éligibilité.

Les patientes ont reçu lors de leur prise en charge au Centre une information concernant la possible utilisation de leurs données médicales pour des travaux scientifiques avec la possibilité de s'y opposer. Leur non opposition a été recueillie par écrit en consultation par un médecin de l'équipe.

L'étude a été autorisée institutionnellement et a obtenu l'accord du département de la recherche et de l'innovation du centre en 2022.

II. Déroulement de la prise en charge

La prise en charge standard des patientes en situation néoadjuvante comporte : un bilan pré-thérapeutique avec une imagerie, une histologie sur microbiopsie, une indication de CTNA validée en RCP et une consultation avec un chirurgien et un oncologue médical.

A. Consultation

Les patientes ont été reçues initialement en consultation par un chirurgien munies des examens réalisés posant le diagnostic de cancer du sein. L'indication d'une CTNA était posée par le chirurgien en accord avec la patiente puis validée de façon multidisciplinaire. Lors de cette consultation la patiente bénéficiait systématiquement d'un examen clinique permettant d'apprécier la présentation clinique, la taille tumorale et le volume mammaire. C'est lors de cette consultation que le chirurgien consignait par écrit dans le dossier médical le type de chirurgie envisagée. Soit une MP pouvait d'emblée être possible, soit il proposait de réaliser une MT, ou alors le type de chirurgie dépendrait de la réponse au traitement néoadjuvant : une bonne réponse devant permettre une chirurgie partielle (avec ou sans oncoplastie), l'absence de réponse une MT. Les patientes ont ensuite consulté un oncologue spécialisé en sénologie qui leur a expliqué le protocole de chimiothérapie néoadjuvante.

B. Bilan d'imagerie

Le bilan d'imagerie initial comprenait au minimum une échographie mammaire, une mammographie, et un bilan d'extension.

Au décours de la consultation, ce bilan pouvait être complété par une échographie axillaire permettant l'évaluation ganglionnaire. Une cytologie ou biopsie ganglionnaire était réalisée en cas d'adénopathie suspecte. Une IRM mammaire complémentaire pouvait être prescrite à la demande du chirurgien afin de mieux caractériser la tumeur ou cas de suspicion de multifocalité. A l'issue du bilan d'imagerie, un clip métallique était mis en place par le radiologue au centre de la tumeur afin de repérer le site opératoire. Des biopsies complémentaires étaient réalisées en cas de doute sur une multifocalité (découverte d'une autre lésion ACR3, 4 ou 5) (106).

Lors de la RCP pré thérapeutique du Centre Oscar Lambret, une relecture des examens d'imagerie pour validation ou de nouveaux examens pouvaient être demandés à la demande du chirurgien ou du radiologue.

C. Traitement médical

Les patientes ont reçu une chimiothérapie adaptée au sous-type histologique qu'elles présentaient, administrée via un port-a-cathéter en ambulatoire en hôpital de jour.

1. Luminaux

Les patientes présentant un cancer **luminal** recevaient une CTNA séquentielle à base d'Anthracyclines et de Taxanes. Le protocole comprenait 3 cures de EC100 (Epirubicine 100 mg/m², Cyclophosphamide 500 mg/m²) suivies de 3 cures de Taxanes (Docétaxel 100 mg /m² espacées de 21 jours ou Docetaxel 75 mg/m² à C1 Docetaxel, 100 mg/m² à C2 et C3 ou Paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaire pendant 9 semaines).

Selon certaines caractéristiques cliniques initiales, le traitement pouvait être un protocole dose dense comprenant 4 cycles d'EC90 (Epirubicine 90 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) suivi de Paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaire pendant 12 semaines.

Après la chirurgie, le traitement était ensuite poursuivi par une HT, classiquement du Tamoxifène pour les femmes non ménopausées et anti-aromatase pour les femmes ménopausées pour une durée minimale de 5 ans. Des modifications concernant les modalités et la durée de l'HT adjuvante ont eu lieu récemment pour les femmes ayant bénéficié d'une chimiothérapie incluant un analogue de la LHRH pour les patientes préménopausées (107)(108).

2. HER2 surexprimés

Pour les patientes avec un cancer du sein **HER2 surexprimés**, les taxanes étaient associées au Trastuzumab (Herceptin® 8 mg/m² en dose de charge, puis 6 mg/m² tous les 21 jours) pour 3 cures en néoadjuvant suivi de 15 cures en adjuvant si pCR. En cas de reliquat tumoral invasif mammaire et/ou ganglionnaire du Trastuzumab Emtansine (Kadcyla® ou TDM1) à la dose de 3,6 mg/kg était poursuivi à la place du Trastuzumab.

3. Triples négatifs

Les patientes présentant un cancer **triple négatif** avaient initialement un protocole séquentiel standard puis dose dense classique. Ensuite, elles ont bénéficié d'un protocole dose dense avec du Carboplatine (concernant les tumeurs T1c N0) pour 12 injections de Carboplatine AUC 1.5 (dose plafond 200 mg) J1-J21 + Paclitaxel 80 mg/m² J1, J8 et J15 puis 4 cycles d'EC 90 (Epirubicine 90 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²). Puis plus récemment, pour les stades ≥ II défini selon l'AJCC, le traitement comprenait l'ajout d'une immunothérapie par Pembrolizumab associé aux autres molécules selon le protocole Pembrolizumab 200 mg : J1 = J21. En situation adjuvante il était poursuivi pour 9 cycles. Si la réponse histologique est complète, il n'y a pas d'autres traitement complémentaire. L'indication de protocole dose dense était validée en réunion entre oncologues.

D. Traitement chirurgical

Les patientes ont bénéficié d'une nouvelle consultation avec le chirurgien avant la fin de la CTNA avec un examen clinique et une imagerie pour évaluer de nouveau la taille tumorale puis le traitement chirurgical était programmé à environ 4 à 5 semaines de la dernière injection. A l'issue de cette consultation, le chirurgien se prononçait sur le geste opératoire. Il pouvait s'agir d'une MP simple, d'une MP avec oncoplastie ou d'une MT. En cas de MT, la reconstruction pouvait être immédiate ou différée. En cas de traitement conservateur et de masse non palpable, la lésion résiduelle et/ou le clip étaient repérés par une injection de bleu de patenté par un radiologue en préopératoire. Un cliché radiologique per opératoire de la tumorectomie était réalisé afin de s'assurer de la présence du clip ou de microcalcification au sein de la mastectomie partielle. La pièce opératoire était orientée au bloc opératoire avant envoi pour un examen anatomopathologique.

III. Evaluation de la réponse

La variation du volume tumoral était appréciée cliniquement avant et à la fin de la CTNA. Un nouveau bilan d'imagerie par échographie (+/- par mammographie et IRM) était effectué en cours et/ou en fin de chimiothérapie pour suivre l'évolution de la tumeur sous traitement. La taille tumorale était mesurée en mm.

La comparaison est basée sur la présence de deux mesures réalisées sur le même appareil d'imagerie en privilégiant les mesures réalisées en échographie, puis les mesures réalisées en mammographie (en cas d'absence de mesure avant et après en échographie) et enfin les mesures réalisées en IRM (en cas d'absence de mesure avant et après en échographie et en mammographie).

Nous avons aussi utilisé les critères RECIST 1.1 pour définir la réponse tumorale en imagerie (109) :

- Réponse complète : disparition de l'ensemble des lésions,
- Réponse partielle : diminution de la taille tumorale $\geq 30\%$,
- Maladie stable : diminution de la taille tumorale $< 30\%$ ou augmentation de la taille tumorale $< 20\%$,
- Maladie progressive : augmentation de la taille tumorale $\geq 20\%$.

La réponse tumorale histologique était évaluée par la pCR définie par la persistance d'un résidu in situ ou l'absence de résidu infiltrant dans le sein en l'absence de résidu ganglionnaire : ypT0ypN0 et ypTisypN0 (110).

IV. Les caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques et histologiques

A. Données cliniques et radiologiques

Les paramètres retenus étaient l'âge au diagnostic, la taille du bonnet, l'IMC, le stade OMS et la présence d'une mutation de prédisposition au cancer du sein. La date de diagnostic correspondait à la date de la biopsie. Pour les patientes ayant un cancer bilatéral, seule la lésion principale, posant l'indication à recevoir une CTNA, est utilisée pour les analyses. Si les deux lésions présentaient une indication à recevoir une CTNA, celle comportant le moins bon pronostic était analysée (envahissement ganglionnaire plus important puis taille plus importante).

Nous avons recueilli les données de l'examen clinique et radiologique (mammographie, échographie et IRM) initial ainsi qu'en post traitement. Le caractère inflammatoire était défini cliniquement. Le statut ganglionnaire initial était établi après les examens d'imagerie (+/- biopsie). Les données radiologiques retenues comme

pertinentes étaient la multifocalité et la présence de microcalcifications étendues (définies par un foyer dont la taille était égale et/ ou supérieure à la masse tumorale).

Au cours du suivi des patientes, nous nous sommes intéressés à la survenue éventuelle de récurrence loco régionale, métastatique et de décès. La récurrence loco régionale correspondait à une récurrence mammaire et/ou ganglionnaire. La récurrence métastatique correspondait à des lésions à distance histologiquement prouvées comme étant des lésions secondaires du cancer du sein ou fortement suspecté en imagerie. Nous avons aussi recueilli la survenue d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un autre cancer invasif.

B. Le traitement médical et chirurgical

Les paramètres étudiés étaient le type de protocole prescrit, le nombre de cures prévu pour chaque molécule et le nombre de cure effectivement réalisé, les modifications en cours de traitement et les complications éventuelles (toxicité ou allergie). Les critères retenus pour la chirurgie sont le type de chirurgie proposé avant la chimiothérapie, le type de chirurgie réalisé et les reprises chirurgicales. Les mastectomies partielles regroupaient les MP simples et les MP avec geste d'oncoplastie.

Les berges étaient considérées comme saines lorsque les marges étaient \geq à 2 mm pour le contingent in situ et $>$ à 0 mm pour le contingent infiltrant. En cas de CCIS associé à moins de 2 mm des berges latérales sans résidu infiltrant, une reprise chirurgicale n'est pas systématique. Elle est discutée en RCP en fonction des facteurs de risque de récurrence (âge jeune, présence de nécrose étendue, in situ extensif) selon les recommandations de l'INCA (111).

C. Données histologiques

L'histologie de la tumeur était recueillie sur la biopsie initiale regroupant les caractéristiques anatomopathologiques tumorales habituelles à savoir le type histologique, le grade histopronostique SBR modifié par Elston Ellis, l'index de prolifération Ki67 et l'index mitotique. L'expression des RH par la tumeur était définie par un taux \geq à 10%. La surexpression de la protéine HER 2 était définie en

immunohistochimie par un score à 3+, ou 2+ avec la présence d'une amplification en FISH ou CISH. L'absence de surexpression de la protéine HER 2 était définie quant à elle, par un score en immunohistochimie à 0, 1+, ou 2 + avec une absence d'amplification (technique FISH ou CISH négative).

Nous avons classé les patientes en 3 groupes selon la classification immunohistochimique :

- 1) Les tumeurs triples négatives (RH négatifs et HER 2 négatif),
- 2) Les tumeurs surexprimant l'oncoprotéine HER 2 (HER 2 positif, RH positifs ou négatifs),
- 3) Les tumeurs hormonodépendantes sans surexpression de l'oncoprotéine HER 2 (RH positifs, HER 2 négatif) = luminales.

V. Analyses statistiques

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Stata v17.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LP).

Analyses descriptives

Les caractéristiques de la population sont décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives. Le nombre de données manquantes est précisé pour chaque variable.

Analyses d'association

Pour évaluer l'association entre le sous-type moléculaire et les caractéristiques initiales et de traitement, sont réalisés :

- Pour les variables qualitatives : des tests du Chi2 si les conditions de validité sont respectées, dans le cas contraire des tests de Fisher exact.
- Pour les variables quantitatives : des tests de Kruskal Wallis.

Pour chaque sous-type moléculaire, l'association entre la pCR et les caractéristiques initiales et de traitement est étudiée grâce à des modèles de régression logistique multivariés. Le niveau de significativité est fixé à $p < 0.05$ pour toutes les analyses. Les Odds ratios issus de ces modèles sont estimés avec leurs indices de confiance à 95% (IC95%). Une démarche similaire est réalisée pour évaluer l'association entre la variation tumorale selon les critères RECIST et les caractéristiques initiales et de traitement.

Estimation de la survie sans maladie invasive

La survie sans maladie invasive est définie comme le délai entre la date de chirurgie et le premier des événements considérés (récidive locorégionale, récidive métastatique, cancer controlatéral invasif, autre cancer invasif, décès de toute cause).

Compte tenu de la durée habituelle de suivi, nous avons limité cette estimation à une période de 5 ans après la chirurgie. Les observations ont donc été censurées 5 ans après la chirurgie.

Ceci signifie que les événements pris en compte sont ceux survenus au cours d'une période maximale de 5 ans à partir de la date de chirurgie :

- Si une patiente a un événement au-delà de cette période de 5 ans, cet événement sera censuré à la date de chirurgie + 5 ans.
- Si le suivi est supérieur à 5 ans sans événement : la date des dernières nouvelles est imputée à la date de chirurgie + 5 ans.

Par ailleurs, pour l'estimation de la survie sans maladie invasive, il était prévu de compter comme événement tout décès quelle qu'en soit la cause, y compris sans événement préalable documenté. Cependant, les causes de décès ne sont pas nécessairement documentées (décès récupéré dans la base INSEE par exemple).

Certaines patientes ont pu décéder de leur maladie sans que l'on ait documenté l'événement oncologique antérieur. Par méconnaissance de la date réelle de l'événement oncologique, considérer la date du décès comme date d'événement aurait conduit à biaiser l'estimation de la survie sans maladie.

Pour réduire ce risque de biais, nous avons considéré la règle suivante pour les décès sans autre événement préalable après la fin du suivi médical documenté :

- Décès dans les 6 mois suivant le dernier suivi médical documenté et sans événement préalable au décès : le décès est pris en compte dans l'analyse à la date de décès renseignée.
- Décès à distance du dernier suivi médical documenté (> 6 mois) et sans événement préalable : le décès non pris en compte dans l'analyse et le délai de survie est censuré à la fin du suivi clinique.

Estimation de la survie globale

La survie globale est définie comme le délai entre la date de chirurgie jusqu'à la date de décès quelle qu'en soit la cause. L'analyse utilise l'ensemble des données du recueil y compris les dates de décès recueillies grâce à l'INSEE. En l'absence d'information sur un décès, les patientes sont considérées comme vivantes et leur durée de survie est imputée jusqu'à la date de consultation du fichier INSEE (15 avril 2023).

RESULTATS

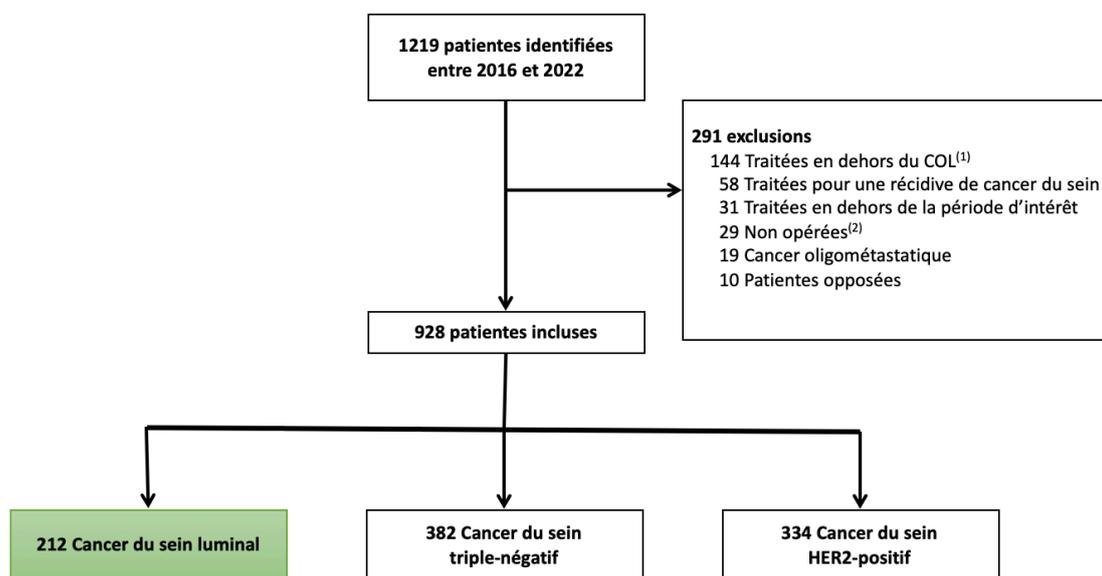
I. Description de la population étudiée

A. Diagramme de flux

Sur les 1 219 cas vérifiés pour l'éligibilité, les données de 928 patientes présentant un cancer du sein et ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une prise en charge chirurgicale au Centre entre 2016 et 2022 ont été analysées. 212 patientes (22,9%) présentaient un cancer du sein de sous-type luminal, 382 un cancer du sein triple-négatif (41,1%) et 334 un cancer du sein HER2 positif (36%).

La plupart des patientes exclues avaient reçu une partie de leur traitement (chimiothérapie et/ou chirurgie) en dehors du COL. Parmi les 19 patientes exclues car non opérées suite à une progression, il y avait 9 triples négatifs, 7 HER2 positives et 3 lumbales.

Figure 1 : diagramme de flux



(1) 144 patientes dont 115 pour la chimiothérapie, 24 pour la chirurgie et 5 pour les deux

(2) 29 patientes n'ont pas été opérées du fait d'une progression (19), d'un décès (3), d'une AEG (2), refus de la chirurgie (1) et non opérée au niveau du sein car pas de lésion mammaire donc chirurgie uniquement axillaire (4).

B. Caractéristiques cliniques et pathologiques de la cohorte luminale

L'âge moyen au diagnostic était de 50 ans. On trouve 119 patientes (soit 56,1% de la population) qui étaient en surpoids ou obèses. Il y avait 93,4% des patientes qui étaient classées OMS 0. La majorité des patientes (53,5%) avaient un bonnet de soutien-gorge C ou D. Parmi les 212 patientes incluses, 14 patientes (6,6 %) présentaient des cancers bilatéraux (une seule inclusion a été faite pour ces patientes).

Des mutations génétiques ont été recherchées pour 52 patientes (soit 24,5% de la population) et ont été retrouvées pour 10 patientes (soit 19,2 % des cas recherchés).

Tableau 1 : Description clinique de la population étudiée

Caractéristiques	Cancer du sein luminal (n=212)	
Age au diagnostic		
Médiane - (étendue)	48.4	(23.6; 82.8)
Moyenne - écart type	50.0	12.6
IMC		
Médiane - (étendue)	25.6	(17.3; 58.8)
Moyenne - écart type	27.0	6.0
IMC catégorie		
Maigreur : < 18.5	4	1.9%
Normal : 18.5 - 24.9	89	42.0%
Surpoids : 25 - 29.9	66	31.1%
Obésité : 30 - 39.9	46	21.7%
Obésité morbide : > 40 kg/m ²	7	3.3%
Score OMS		
0	198	93.4%
1	14	6.6%
Taille du bonnet		
A-B	49	34.0%
C-D	77	53.5%
>D	18	12.5%
Non reporté	68	
Cancer au diagnostic		
Cancer unilatéral	198	93.4%
Cancer bilatéral	14	6.6%
Mutation génétique		
Évaluée	52	24.5%
Non mutée	42	80.8%
Mutée ⁽¹⁾	10	19.2%

(1) 8 mutations BRCA 2 et 2 mutations BRCA1

Le tableau suivant décrit les caractéristiques de la maladie.

Tableau 2 : Description de la maladie dans la population étudiée

Caractéristiques au diagnostic	Cancer du sein luminal (n=212)	
Taille clinique (mm)		
Médiane - (étendue)	40	(10 ; 150)
Moyenne - écart type	44.6	21.3
Non reportée/ donnée manquante	11	
Taille radiologique (mm)		
Médiane - (étendue)	33	(9 ; 130)
Moyenne - écart type	35.8	17.5
Non reportée/ donnée manquante	5	
Statut ganglionnaire		
N0	88	41,5%
N+	124	58,5%
Stade TNM au diagnostic		
T1 N0	11	5,2%
T2 N0	69	32,5%
T3/4 N0	8	3,8%
T1 N+	12	5,6%
T2 N+	79	37,3%
T3/4 N+	33	15,6%
Cancer inflammatoire		
Non	200	94.3%
Oui	12	5.7%
Cancer multifocal		
Non	166	78.3%
Oui	46	21.7%
Sous-type histologique		
Carcinome canalaire infiltrant	194	91.5%
Carcinome lobulaire infiltrant	10	4.7%
Mixte	5	2.4%
Autre ⁽¹⁾	3	1.4%
Grade histopronostique		
Grade I	6	2.8%
Grade II	119	56.4%
Grade III	86	40.8%
Non reporté/ donnée manquante	1	
Ki67		
<14%	17	8.2%
14-20 %	31	15.0%
>20%	159	76.8%
Non reporté/ donnée manquante	5	

(1) 1 carcinome mucineux, 1 carcinome papillaire et 1 carcinome métaplasique avec composante neuroendocrine

La taille clinique moyenne au diagnostic est de 44,6 mm et en imagerie de 35,8 mm. La majorité des tumeurs sont N+ (58,5%).

On trouve :

- 80 patientes (37,7%) qui sont T1/T2 N0
- 91 patientes (43 %) qui sont T1/T2 N+
- 41 patientes (19,3 %) qui sont T3/T4 N0 et/ou N+.

Le grade 2 était majoritaire (56,4%) et le Ki67 élevée (>20%) dans 76,8% des cas.

Le cancer était de présentation inflammatoire chez 12 patientes (5,7% des cas) et multifocal chez 46 patientes (21,7%). En grande majorité, pour 194 patientes (91,5% de la population), il s'agissait d'un CCI.

Les caractéristiques cliniques et de la maladie de l'ensemble de la cohorte en comparaison avec les sous-types HER2 positif et triple négatif sont en annexe (tableaux 13 et 14).

II. Traitement par chimiothérapie néo adjuvante de la cohorte luminale

A. Protocoles de traitement

La très grande majorité, soit 205 patientes (96,7%) présentant un cancer luminal, a bénéficié d'une CTNA à base d'anthracycline et de taxanes.

Parmi elles, 195 patientes (soit 95,1%) avaient un protocole séquentiel standard à base d'EC et de taxanes et 10 patientes (soit 4,9 %) ont bénéficié d'un schéma « dose dense ».

On dénombre 5 patientes (soit 2,4 %) qui ont eu un protocole sous optimal à base de cyclophosphamide et de taxanes car elles étaient plus âgées et/ou présentaient des contre-indications cardiologiques aux anthracyclines.

Enfin, 2 patientes (0,9%) ont bénéficié d'un essai thérapeutique et ne rentraient pas dans les protocoles classiques.

Les récapitulatifs des protocoles utilisés pour les autres sous-types et l'évolution de la proportion des protocoles dose dense au cours du temps sont présentés en annexe (tableaux 15, 16 et 17).

Tableau 3 : Traitement reçu pour le sous-type luminal

Protocole de chimiothérapie	Cancer du sein luminal (n=212)	
Anthracycline et taxane	205	96.7%
3 EC - 3 taxotère	134	95,1%
3 EC - 9 taxol	61	
4 EC75 - 12 taxol ⁽¹⁾	5	4,9%
4 EC90 - 12 taxol ⁽¹⁾	3	
4 EC75 - 12 CT ⁽¹⁾	2	
Cyclophosphamide et taxane	5	2.4%
4 taxotère - endoxan	1	
6 taxotère - endoxan	4	
Autres : essai clinique	2	0,9%

(1) Protocole dose dense

EC = Epirubicine et Cyclophosphamide, Taxotère = Docetaxel, Taxol = Paclitaxel, CT = Carboplatine Taxol.

B. Tolérance

On dénombre 24 patientes (soit 11%) qui ont présenté une toxicité, une allergie ou une progression nécessitant un arrêt ou un changement de protocole.

Tableau 4 : Tolérance du traitement

Mauvaise tolérance	Cancer du sein luminal (n=212)	
Arrêt	11	5,2%
Changement de protocole	8	3,8%
Allergie	4	1,9%
Progression⁽¹⁾	1	0,5%

(1) Progression clinique sous CTNA

- On compte 11 patientes qui ont arrêté prématurément leur protocole de traitement à cause d'une toxicité et ont eu une chirurgie avancée : 5 pour AEG, 2 pour neuropathie de grade 3, 1 pour diarrhée de grade 3, 1 pour neutropénie de grade 3, 1 pour embolie pulmonaire et 1 pour érysipèle récidivant.
- On note 8 patientes qui ont eu un changement thérapeutique. Ces patientes avaient du taxotère qui été changé par du taxol : 4 pour arthromyalgies diffuses, 2 pour syndrome main pied de grade 2 ou 3, et 2 pour diarrhée de grade 2.
- On compte 4 patientes qui ont présenté une allergie grave au taxol qui a dû être arrêté : deux patientes ont eu 3 cures d'EC supplémentaires, une a bénéficié d'un traitement par taxotère et une a été opérée plus rapidement.

- Enfin, une patiente a progressé cliniquement sous taxol, il s'agissait d'un cancer inflammatoire, elle a bénéficié de 2 cures supplémentaires de FEC 50 avant sa chirurgie.

III. Réponse tumorale

A. Réponse pathologique complète

La réponse pathologique complète dans la cohorte luminale est de 3,3% (7 patientes sur 212 dont 5 ypT0ypN0 et 2 ypTisypN0). Les résultats sont présentés de façon comparative avec les autres sous-types. Le taux de pCR observé dans notre étude est de 33,2% pour les triples négatifs et 34,5% chez les HER2 positifs.

Tableau 5 : Taux de réponse pathologique complète selon le sous-type

	luminal (n=212)		triple négatif (n=382)		HER2 positif (n=334)		Total (n=928)		p-value
pCR (DM=1)									<0.001 ⁽¹⁾
Oui	7	3.3%	127	33.2%	115	34.5%	249	26.9%	
ypT0ypN0	5	2.4%	108	28.2%	62	18.6%	175	18.9%	
ypTisypN0	2	0.9%	19	5.0%	53	15.9%	74	8.0%	
Non	205	96.7%	255	66.8%	218	65.5%	678	73.1%	

pCR : Pathologic complete response. DM = donnée manquante

(1) P-value comparant non versus oui

On constate que la répartition des réponses histologiques complètes pour les luminales est stable au cours du temps. Ceci est également observé pour le sous-type HER2 positif. En revanche on note une tendance à l'augmentation des taux de pCR au cours du temps pour les triples négatives.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 18 en annexe.

B. Variation du volume tumoral

La variation du volume tumoral après chimiothérapie néoadjuvante dans la cohorte luminale est présentée de façon comparative avec les autres sous-types.

La comparaison est basée sur la présence de deux mesures réalisées sur le même appareil d'imagerie.

Sur la population totale, 51 patientes n'ont pas pu être analysées car elles ne possédaient pas de mesure avant et après réalisées sur le même appareil d'imagerie.

Dans 97,4 % des cas la variation du volume tumorale a été appréciée en échographie pour la population de luminale.

On note une taille tumorale pour les luminales (clinique de 42.4 mm et radiologique de 34.3 mm) légèrement plus élevée que pour les TN (38.2 mm et 31 mm respectivement) et les HER2+ (36.2 mm et 30,9 mm respectivement).

Dans la population luminale, la taille tumorale clinique moyenne est passée de 42,4 mm à 16,5 mm soit une variation moyenne clinique de 25,9 mm après CTNA et en imagerie de 34,3 mm à 19,3 mm soit une variation moyenne radiologique de 15 mm. Cela représente une diminution en imagerie de 44.8 % de la taille tumorale en moyenne.

Pour les TN et HER2 +, la variation moyenne de taille radiologique est respectivement de 16,5 mm (réduction de 56.2%) et de 15,2 mm (réduction de 51.6%).

Selon les critères RECIST, on notait chez les luminales :

- 22 patientes (11,4 %) en réponse complète,
- 104 patientes (54,2 %) en réponse partielle,
- 63 patientes (32,8%) en maladie stable,
- 3 patientes (1,6 %) en progression.

On remarque qu'il y a un tiers de la population luminale pour laquelle qui la chimiothérapie néoadjuvante n'a permis aucune réduction de taille tumorale.

Tableau 6 : Variation de la taille tumorale selon le sous-type

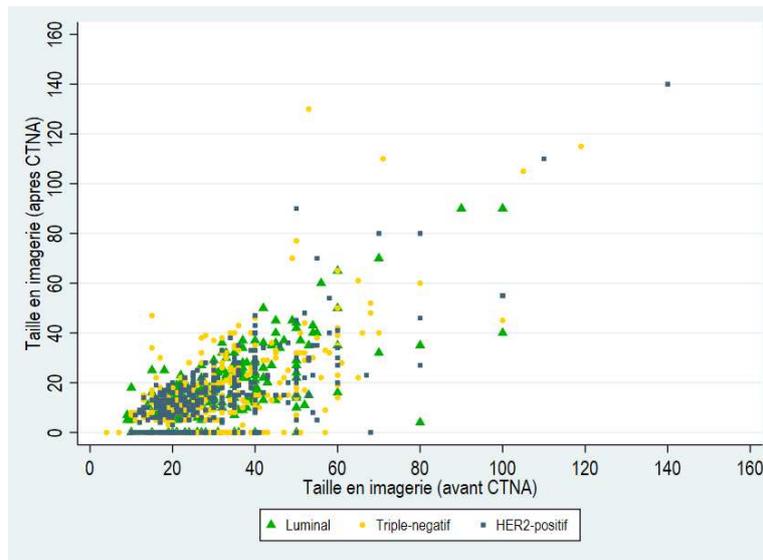
	Cancer luminal (n=192)		Cancer triple négatif (n=372)		Cancer HER2 positif (n=313)		Total (n=877)		p-value
Imagerie utilisée pour la comparaison avant/après									0.94 ⁽¹⁾
Echographie	187	97.4%	362	97.3%	300	96.8%	852	97.1%	
Mammographie	3	1.6%	4	1.1%	5	1.6%	12	1.4%	
IRM	2	1.0%	6	1.6%	5	1.6%	13	1.5%	
Taille tumorale moyenne avant CTNA (mm)									
Taille clinique DM = 30)									<0.001
Médiane (étendue)	40	(10; 150)	30	(10; 280)	30	(10; 100)	30	(10; 280)	
Moyenne – écart type	42.4	19.2	38.2	22.7	36.2	17.7	38.4	20.3	
Taille radiologique									0.001
Médiane (étendue)	32	(9; 100)	28.5	(4; 119)	26	(10; 140)	28	(4; 140)	
Moyenne – écart type	34.3	15.1	31	14.7	30.9	16.3	31.7	15.4	
Taille tumorale moyenne après CTNA (mm)									
Taille clinique DM = 27)									<0.001
Médiane (étendue)	10	(0; 90)	0	(0; 130)	0	(0; 90)	0	(0; 130)	
Moyenne – écart type	16.5	16.5	10.5	17.8	9.6	14.0	11.5	16.5	
Taille radiologique									<0.001
Médian (étendue)	16	(0; 90)	11	(0; 130)	13	(0; 140)	13	(0; 140)	
Moyenne – écart type	19.3	14.9	14.5	17.2	15.8	16.1	16	16.4	
Variation (mm)									0.02
Médiane (étendue)	-12.5	(-76; 10)	-16	(-57; 77)	-13	(-68; 40)	-14	(-76; 77)	
Moyenne – écart type	-15	12.2	-16.5	14.0	-15.2	12.0	-15.7	12..9	
Variation (%)									<0.001
Médiane (étendue)	-44.2	(-100; 80)	-59.3	(-100; 213)	-50	(-100; 80)	-51.9	(-100; 213)	
Moyenne – écart type	-44.8	32.1	-56.2	42.0	-51.6	32.1	-52.1	36.8	
Réponse tumorale (RECIST 1.1)									<0.001
RC	22	11.4%	113	30.4%	59	18.9%	194	22.1%	
RP	104	54.2%	174	46.8%	174	55.6%	452	51.6%	
MS	63	32.8%	74	19.9%	78	24.9%	215	24.5%	
MP	3	1.6%	11	2,9%	2	0.6%	16	1.8%	

RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable, MP : maladie progressive

(1) Test de Fisher exact

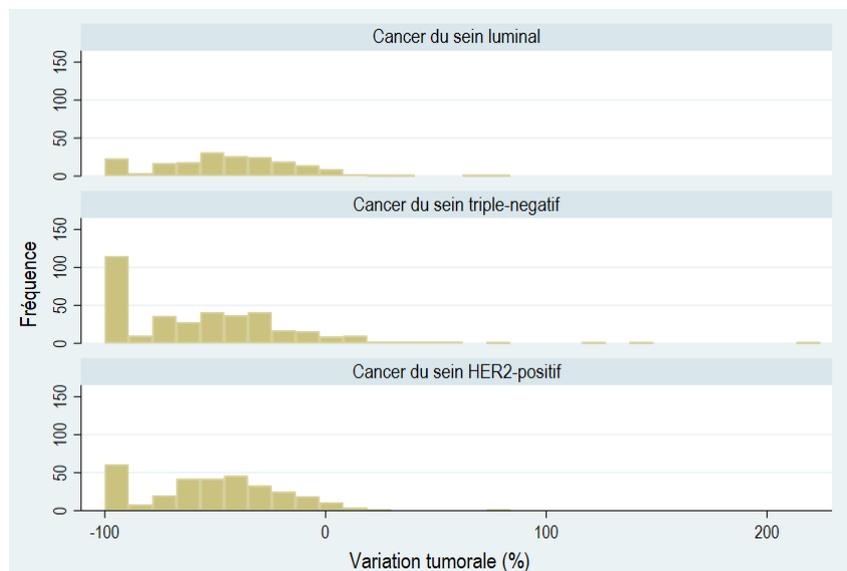
La figure 2 ci-dessous représente l'évolution de la taille de la tumeur à l'imagerie avant/après CTNA en fonction du sous-type moléculaire. La majorité des points est sous la bissectrice des axes. On visualise une tendance à une diminution de la taille tumorale après CTNA chez la majorité des patientes quel que soit leur sous-type moléculaire.

Figure 2 : Taille tumorale en imagerie avant/après la chimiothérapie néoadjuvante



La figure 3 ci-dessous illustre quant à elle la plus forte variation de la taille tumorale pour les sous-types triple négatif et HER2 positif par rapport aux luminaux.

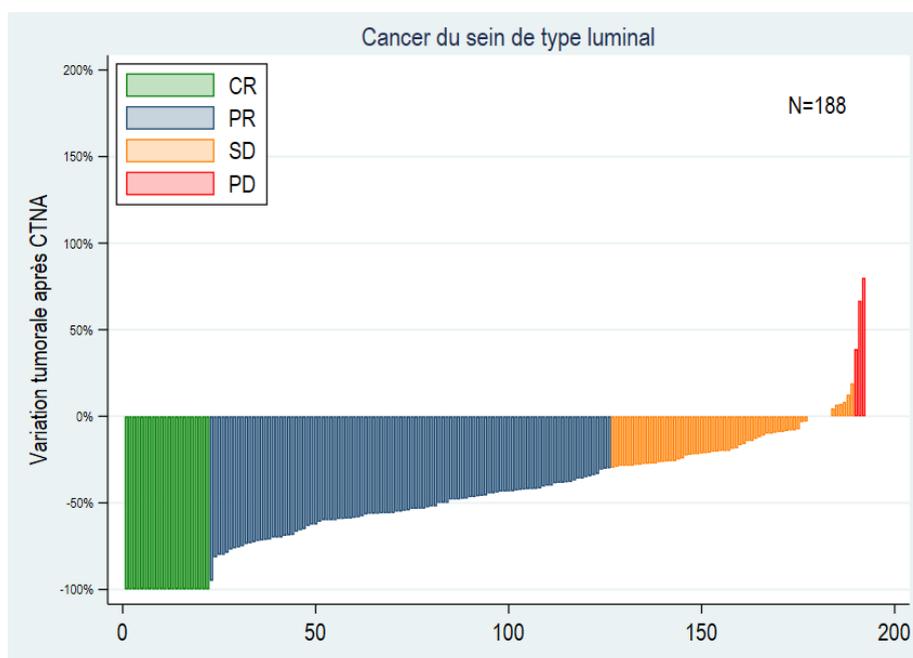
Figure 3 : Taille tumorale en imagerie avant/après la chimiothérapie néoadjuvante



Trois patientes « triple négative » n'ont pas été représentées, leur variation tumorale respective est de 127, 145 et 213 %.

Enfin, la figure 4 représente la variation du volume tumoral après CTNA chez les patientes lumineales par rapport à la classification de la réponse tumorale selon les critères RECIST. Elle met en évidence une majorité de réponse partielle dans cette population.

Figure 4 : Waterfall plot de la variation tumorale après CTNA sous-type luminal



RC : réponse complète, PR : réponse partielle, SD : maladie stable, PD : maladie progressive

La représentation de ces variations pour les autres sous-types tumoraux sont présentés en annexes (figures 10a et 10b)

IV. Prise en charge chirurgicale

A. Chirurgie finale

Le tableau suivant décrit les proportions de mastectomie partielle ou totale réalisées en fonction de l'indication chirurgicale initiale chez les patientes ayant un cancer du sein luminal (chirurgie finale réalisée après une éventuelle reprise). Au total, sur les 212 patientes, 102 ont eu une MP et 110 une MT.

Tableau 7a : Chirurgie finale des cancers luminaux par rapport à la chirurgie qui était initialement proposée

Chirurgie finale	MP (N=102)	MT (N=110)	p-value
Chirurgie initialement proposée			<0.001
MP	18 94.7%	1 5.3%	
MT	0 0%	68 100%	
MP si possible selon réponse à la CTNA	73 67.6%	35 32.4%	
Non connue ⁽¹⁾	11 64.7%	6 35.3%	

(1) Non connue car non précisé lors de la consultation initiale du chirurgien

B. Parcours chirurgicaux

Le tableau suivant retrace l'ensemble des chirurgies réalisées chez les patientes lumineuses.

Tableau 7b : Chirurgies des cancers lumineux

Chirurgie	Cancer luminal (n=212)	
1^{ère} chirurgie		
Mastectomie partielle	114	53.8%
Mastectomie totale	98	46.2%
Reprise chirurgicale ⁽²⁾		
Oui	25	11.8%
Mastectomie partielle	12	48.0%
Mastectomie totale	10	40.0%
Mastectomie partielle puis reprise en totale	3	12.0%
Chirurgie finale		
Mastectomie partielle	102	48.1%
Mastectomie totale	110	51.9%

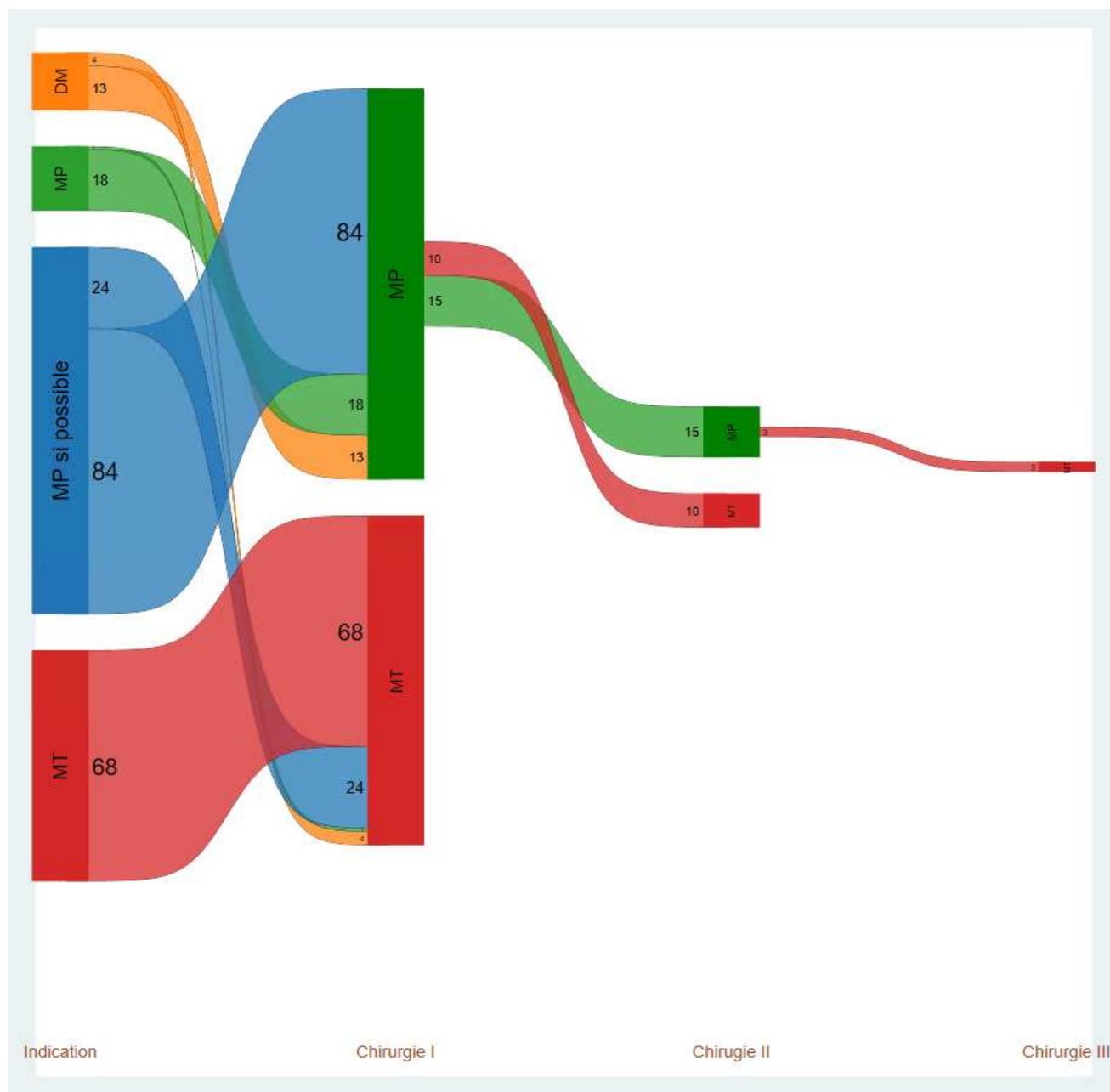
Dans la population lumineuse, on note un total de 25 reprises (soit de 11,8%) pour marges non saines. Les patientes reprises ont bénéficié dans 48% des cas d'une reprise en MP, dans 40% des cas d'une MT et dans 12% des cas d'une MP suivi d'une seconde reprise en MT. Au final, parmi les 25 patientes reprises chirurgicalement 12 ont bénéficié au final d'une MP et 13 d'une MT.

En annexe, le tableau 19 récapitule l'ensemble des chirurgies finales réalisées en comparaison avec les autres sous-types.

Le diagramme de Sankey suivant illustre les prises en charges chirurgicales dans le sous-type luminal à travers 4 étapes : le type de chirurgie initiale proposée par le chirurgien avant la CTNA, la chirurgie réalisée après la CTNA, une première reprise chirurgicale éventuelle voire une seconde reprise chirurgicale éventuelle.

Dans le diagramme, le parcours des patientes s'arrête au moment de leur dernière chirurgie.

Figure 5 : Flux de patientes en ce qui concerne les actes chirurgicaux

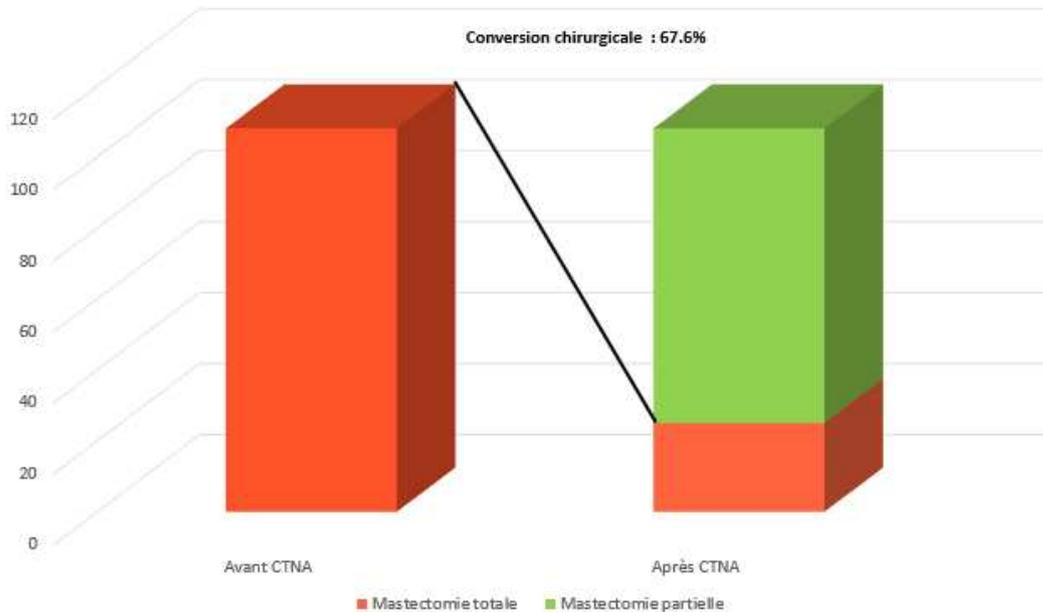


DM : donnée manquante

C. Conversion chirurgicale des luminales

On dénombre 73 patientes sur les 108 qui ont finalement bénéficié d'une mastectomie partielle du fait de leur réponse à la CTNA. **Cela représente un taux de conversion de 67.6 %.**

Figure 6 : Conversion chirurgicale sous-type luminal



V. Analyse d'association

A. Conversion chirurgicale

L'analyse suivante est réalisée chez les 108 patientes atteintes d'un cancer du sein de sous-type luminal et ayant une indication de mastectomie partielle si possible selon leur réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. La conversion est définie par une mastectomie partielle réalisée après CTNA (chirurgie finale réalisée après une éventuelle reprise). L'analyse présentée ci-après évalue le risque d'échec, soit le fait de ne pas avoir obtenu de conversion chirurgicale. Dans notre population d'analyse, 35 patientes n'ont pas pu bénéficier d'une conversion chirurgicale vers une mastectomie partielle.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif d'échec de conversion qui soit statistiquement significatif en analyse multivariée. On note néanmoins en analyse univariée que l'échec de conversion est associé avec une tendance à l'obésité, des tailles tumorales >T2, une histologie autre que canalaire, et à une prolifération tumorale faible à modérée.

Tableau 8 : Conversion chirurgicale - analyse multivarié (n=108)

	Pas de conversion chirurgicale						
	échec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	p-value	OR	IC 95%	p-value
IMC				0.22			0.29
IMC < 24.9	15/47	1					
IMC 25 - 29.9	9/37	0.68	(0.26-1.81)		1		
IMC ≥ 30	11/24	1.81	(0.66-4.96)		1.70	(0.64-4.52)	
Stade au diagnostic				0.01			0.07
T1/T2 N0	10/50	1			1		
Autres ⁽¹⁾	25/58	3.03	(1.27-7.21)		2.37	(0.92-6.08)	
Sous-type histologique⁽²⁾				0.03			
CCI	29/99	1					
Autres ⁽³⁾	6/9	4.83	(1.13-20.62)				
Grade				0.09			0.36
Grade I/II	23/58	1			1		
Grade III	12/50	0.48	(0.21-1.11)		0.65	(0.26-1.62)	
ki67 (DM=3)				0.42			
≤20%	8/20	1.51	(0.55-4.14)				
>20%	26/85	1					

DM : donnée manquante. CCI : carcinome canalaire invasif

(1) Autres incluant T1/T2 N+ and T3/T4. (2) Le sous-type histologique n'est pas retenu dans l'analyse multivarié (faible nombre de patientes).

(3) Autres incluant 5 carcinomes lobulaires invasifs, 3 mixtes et 1 autre sous-type histologique

B. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

L'indication à recevoir une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas la même dans chaque sous-type moléculaire (biais d'indication). L'analyse d'association avec la réponse histologique est donc réalisée séparément en fonction des sous-types moléculaires. La modélisation de la réponse à la CTNA n'a pas pu être faite dans le sous-type luminal selon la pCR en raison du très faible nombre de réponses complètes (7 pCR/212). Nous avons donc utilisé la réponse selon RECIST dans cette population. Les différents modèles de régression logistique évaluent le risque d'échec soit le risque de ne pas avoir obtenu de réponse RECIST complète ou partielle.

Les résultats pour les populations TN et HER2 positif sont présentés en annexe (tableaux 20 à 23)

Concernant la réponse évaluée selon les critères RECIST 1.1, le modèle de régression logistique évalue le risque d'échec, soit le risque de ne pas avoir obtenu de réponse complète ou partielle chez les lumaux.

L'analyse suivante est réalisée chez les 192 patientes traitées pour un cancer du sein de sous-type luminal. Ces patientes disposent toutes d'une mesure avant et après la chimiothérapie néoadjuvante réalisée sur le même type d'appareil. Parmi les 192 patientes, 66 étaient en maladie stable ou progressive après la CTNA.

Tableau 9 : Modélisation de la réponse selon RECIST dans le sous-type luminal

	Réponse tumorale						
	échec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	p-value	Coef.	IC 95%	p-value
IMC				0.70			
IMC < 24.9	18/47	1.16	(0.56-2.41)				
IMC 25 - 29.9	31/89	1					
IMC ≥ 30	17/56	0.82	(0.40-1.67)				
Stade au diagnostic				0.09			0.25
T1/T2 N0	21/77	1			1		
Autres	45/115	1.71	(0.92-3.21)		1.47	(0.77-2.82)	
Cancer inflammatoire				0.24			
Non	63/187	1					
Oui	3/5	2.95	(0.48-18.13)				
Cancer multifocal				0.48			
Non	50/151	1					
Oui	16/41	1.29	(0.63-2.64)				
Sous-type histologique				0.78			
CCI	60/176	1					
Autres	6/16	1.16	(0.40-3.34)				
Grade (n=191)				0.06			0.12
Grade I/II	43/108	1			1		
Grade III	22/83	0.54	(0.29-1.01)		0.60	(0.32-1.14)	
Ki67 (n=183)				0.88			
<14%	4/13	0.93	(0.27-3.16)				
14-20%	10/27	1.23	(0.52-2.88)				
>20%	48/148	1					
CTNA dose - dense				0.21			
Non	65/184	1					
Oui	1/8	0.26	(0.03-2.17)				

Les résultats ne sont pas statistiquement significatifs en multivarié mais on note en univarié que le stade > T2 est plutôt associé à une absence de réponse tumorale par rapport aux stades plus faibles. Les cancers offrent une moins bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante quand ils sont de présentation inflammatoire, multifocal et d'un autre sous-type histologique que le carcinome canalaire infiltrant. Un grade faible est corrélé à une moins bonne réponse à la CTNA. Enfin, les protocoles « dose dense » sont plus associés à une réponse. Seule 1 patiente sur les 8 en ayant bénéficié est en maladie stable ou progressive après la chimiothérapie néoadjuvante.

VI. Analyses de survie

A. Suivi médian

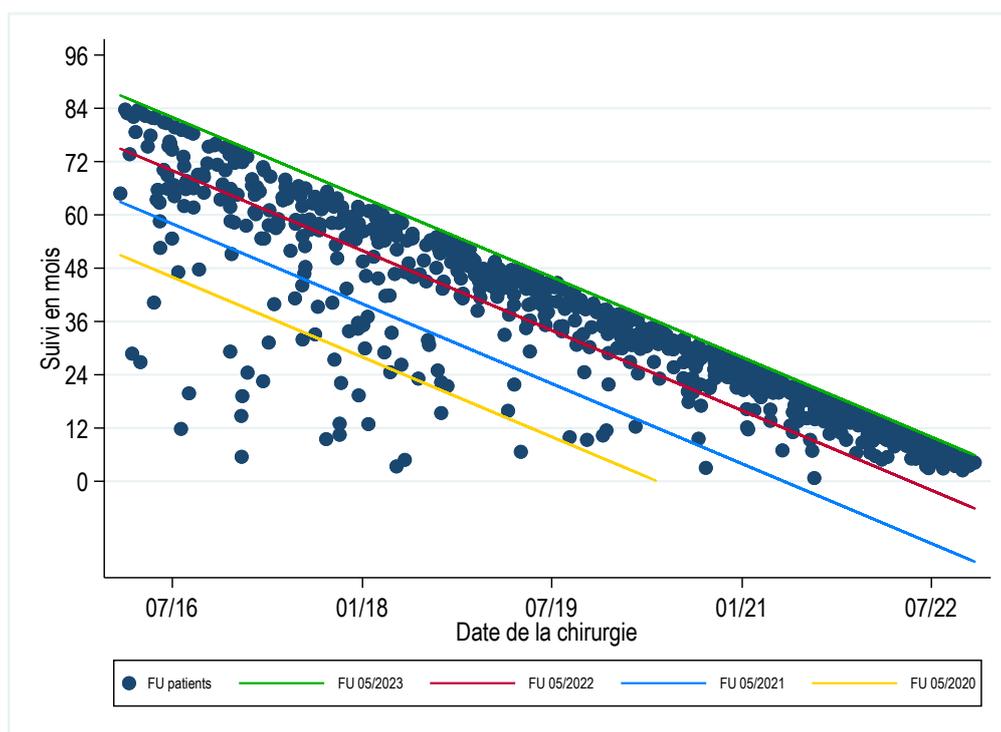
Le suivi médian des patientes calculé par la méthode de Kaplan-Meier inversé (méthode de Schemper) est de 27,3 mois (extrêmes parmi les patientes vivantes : 0.7 mois - 83.7 mois).

Au moment de l'analyse, 852 patientes étaient vivantes. La figure ci-après représente, pour chacune de ces patientes, la durée de suivi en fonction de la date du diagnostic. Les lignes verte, rouge, bleue et jaune représentent respectivement la date de l'analyse (mai 2023), 1 an avant (mai 2022), 2 ans avant (mai 2021) et 3 ans avant (mai 2019).

Le suivi de la plupart des patientes est situé entre la ligne verte et la ligne rouge, ce qui traduit une date de dernière nouvelle inférieure à 1 an par rapport à la date de cette présente analyse. Cette figure témoigne donc d'un suivi globalement bien actualisé pour la population analysée.

Les données de survie globale et sans maladie invasive pour les sous-types triple négatif et HER2 positif sont en annexes.

Figure 7 : Suivi des patientes



B. Analyses de survie sans maladie invasive

Les analyses de survie suivantes sont réalisées chez les 192 patientes ayant un cancer du sein de sous-type luminal et pour lesquelles la réponse selon RECIST n'est pas manquante.

Un total de 27 événements a été rapporté dans une période de 5 ans après la chirurgie, correspondant à :

- 5 récurrences locorégionales,
- 17 récurrences métastatiques,
- 5 seconds cancers (hors cancer du sein).

L'analyse ne retrouve aucun décès sans événement préalable.

Le taux de survie sans maladie invasive dans la population luminal était de 97.8% (IC95% : 94.3-99.2%) à 1 an, de 85.7% (IC95% : 78.3-90.8%) à 3 ans et de 76.2% (IC95% : 65,5-83,9%) à 5 ans.

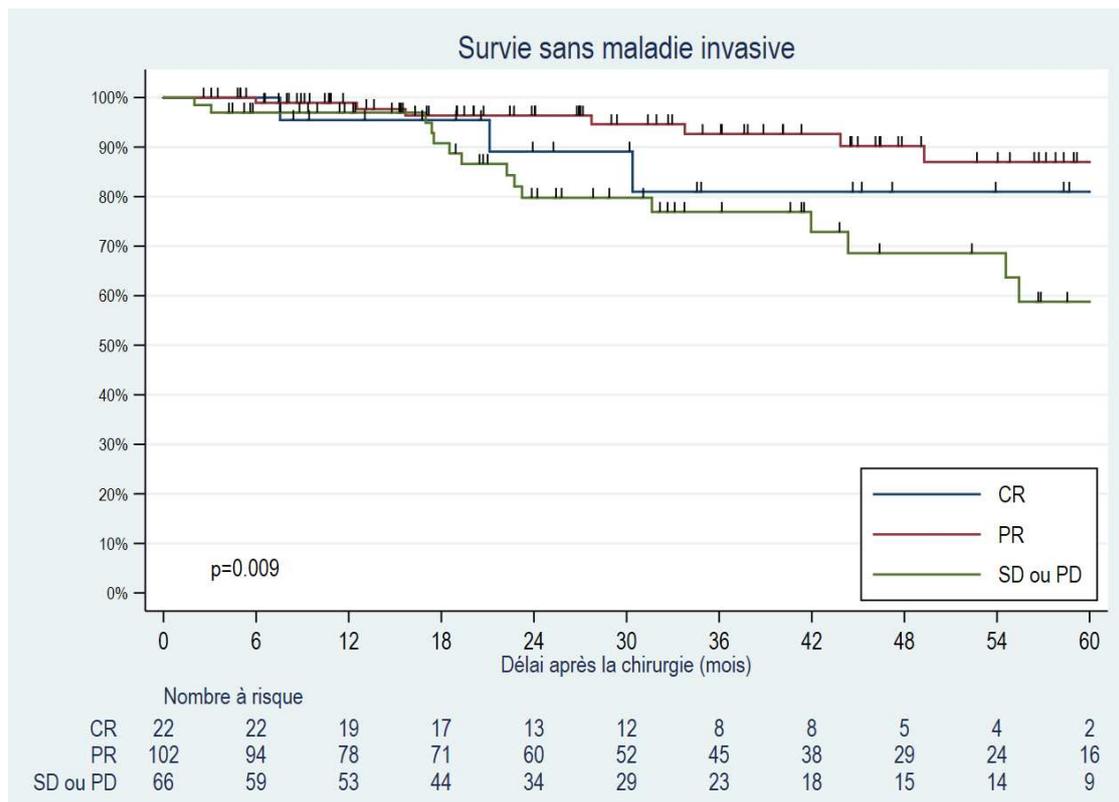
On constate une survie sans maladie invasive significativement moins bonne pour les patientes en échec de réponse à 5 ans (maladie stable ou progression) : 58.8 % (IC95% 38.6-74.4), par rapport aux patientes qui sont en réponse partielle : 87% (IC95% : 73,2 – 94), ou complète : 81% (IC 95% : 50-93,7%) p=0,009.

Tableau 10 : Survie sans maladie invasive population de luminaux

	RC (N=22)	RP (N=104)	MS ou MP (N = 66)	Total (N=192)
Survie sans maladie invasive				
Nombre d'évènement	3	9	15	27
Récidive loco régionale	0	2	3	5
Récidive métastatique	1	6	10	17
Second cancer invasif (hors cancer du sein)	2	1	2	5
Décès au 1 ^{er} évènement	0	0	0	0
Taux de survie sans maladie invasive				
Taux à 1 an en % (IC 95%)	95.4 % (71.9-99.4)	99.0 % (92.8-99.9)	97.0 % (88.4-99.2)	97.8 % (94.3-99.2)
Taux à 3 ans en % (IC 95%)	81.0 % (50.5-93.7)	92.7 % (82.8-97.0)	76.9 % [61.8-86.7]	85.7 % (78.3-90.8)
Taux à 5 ans en % (IC 95%)	81.0 % (50.5-93.7)	87.0 % (73.2-94.0)	58.8 % (38.6-74.4)	76.2 % (65,5-83,9)

RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable, MP : maladie progressive

Figure 8 : Survie sans maladie invasive selon RECIST sous-type luminal



C. Analyse de survie globale

Un total de 14 décès a été rapporté dans notre population : 10 décès étaient reliés au cancer et 4 décès n'étaient reliés ni à la maladie ni à une toxicité du traitement.

Tableau 11 : Décès des patientes avec un cancer luminal

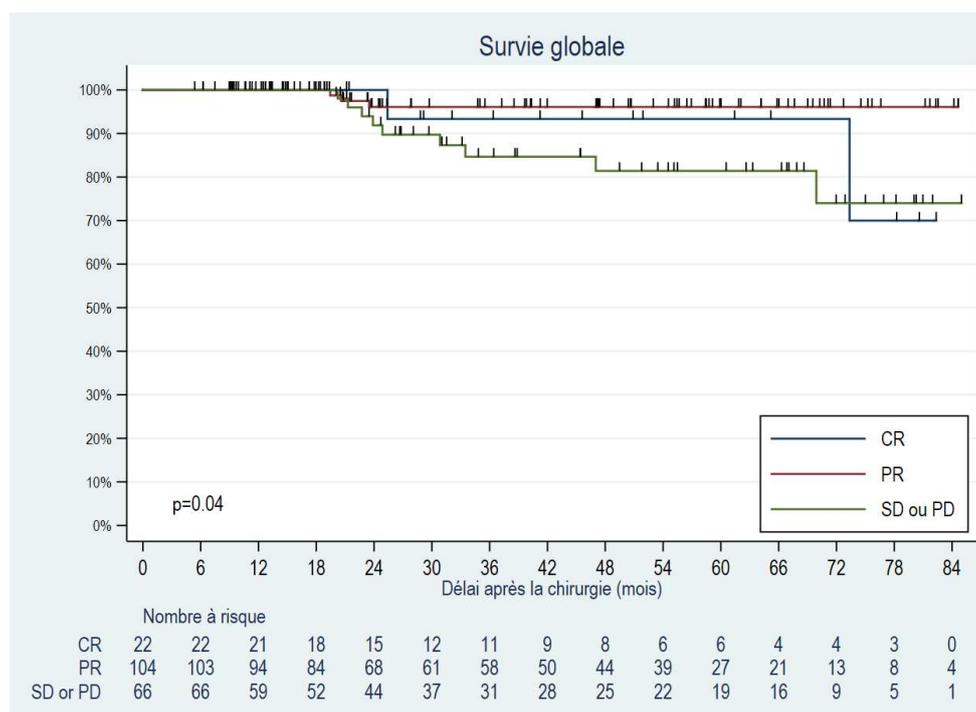
Cause de décès	RC (N=22)	RP (N=104)	MS ou MP (N = 66)	Population totale
Décès	2	3	9	14
Par cancer	2	2	6	10
Par toxicité	0	0	0	0
Autres causes	0	1	1	2
Causes inconnues	0	0	2	2

Le suivi médian est de 38.4 mois (5.2-84.8) et le taux de survie globale à 5 ans est de 90.6 % (83.9-94.6). On constate une moins bonne survie globale pour les patientes en échec de réponse à 5 ans 81.4 % (65.7-90.4) par rapport aux patientes en réponse complète : 93.3 % (61.3-99.0) ou partielle : 96.1 % (88.4-98.7) de manière statistiquement significative ($p = 0,04$).

Tableau 12 : Survie globale des patientes avec un cancer luminal

	RC (N=22)	RP (N=104)	MS ou MP (N = 66)	Total (N=192)
Survie globale				
Nombre de décès	2	3	9	14
Durée de suivi médian	34.2 (9.1-82.2)	40.6 (5.2-84.5)	33.2 (6.1-84.8)	38.4 (5.2-84.8)
Taux de survie globale				
Taux à 1 an en % (IC 95%)	100%	100%	100%	100%
Taux à 3 ans en % (IC 95%)	93.3 % (61.3-99.0)	96.1 % (88.4-98.7)	84.7 % (70.3-92.4)	91.8 % (85.6-95.4)
Taux à 5 ans en % (IC 95%)	93.3 % (61.3-99.0)	96.1 % [88.4-98.7)	81.4 % (65.7-90.4)	90.6 % (83.9-94.6)

Figure 9 : Survie globale sous-type luminal



D. Analyses de survie selon le type de chirurgie réalisée

Pour les 108 patientes ayant un cancer du sein luminal et qui seraient éligibles à une mastectomie partielle selon leur réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, les analyses de survie en fonction de la chirurgie finale réalisée (MP ou MT) ne retrouvent pas de différence statistiquement significative pour la survie sans maladie invasive ($p=0.95$) pour la survie globale ($p=0.67$)

Les figures sont en annexes (figures 15 et 16)

Discussion

I. Rappel de l'étude

L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux de la prise en charge chirurgicale mammaire après CTNA chez les patientes ayant un cancer du sein localisé RH+/HER2-, et plus précisément d'évaluer le taux de conversion en chirurgie partielle chez les patientes inéligibles à ce traitement d'emblée pour ainsi apprécier l'efficacité de l'indication de la CTNA à visée de réduction de taille tumorale.

Les indications de CTNA étant plus débattues pour les luminales par rapport aux sous-types triple négatif et HRE2 surexprimé, il s'agit d'évaluer le bénéfice de la CTNA dans ce cas précis. En effet, nous avons vu que les protocoles des CTNA n'ont pas beaucoup évolué pour ce sous-type, que le taux de réponse histologique est faible et que la CTNA prive désormais les patientes de l'utilisation des tests génomiques qui aide à la décision d'administration de chimiothérapie adjuvante.

Il n'y a aucune preuve évidente venant d'essai clinique randomisé de phase III pour recommander une CTNA de manière optimale chez les patients ayant un cancer du sein RH-positif/HER2-négatif. La recommandation selon laquelle la chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée à la place d'une chimiothérapie adjuvante chez toute patiente atteinte d'une maladie RH positive/HER2 négative est basée sur l'extrapolation à partir des données de l'essai historique NSABP B-18. Cette étude n'a montré aucune différence entre traitement adjuvant et néoadjuvant en terme de la survie sans maladie ou de la survie globale chez les patientes atteintes de cancer du sein de stade II ou de stade III assignées au hasard à un traitement par chimiothérapie avant ou après la chirurgie (112). En général, les mêmes facteurs que ceux qui guident l'administration d'un traitement systémique adjuvant (comme l'état ganglionnaire, le grade de la tumeur, et les comorbidités) sont pris en compte pour sélectionner les patientes pour lesquelles une CTNA peut être appropriée (113).

L'utilité clinique des marqueurs immunohistochimiques tels que Ki67 et des prédicteurs génomiques tels que Oncotype Dx Recurrence Score n'a pas été définitivement déterminée en situation néoadjuvante et ces marqueurs ne doivent pas être utilisés en routine pour déterminer la séquence des traitements.

II. Méthodologie

A. Forces

Notre étude présente plusieurs forces. Il s'agit d'une grande étude rétrospective avec un nombre de patientes incluses (928 cas dont 212 RH+HER2-) important sur une période de 5 ans.

L'ensemble des patientes a été suivie dans le même centre et l'intégralité de leur dossier médical était informatisé. Ceci a rendu le recueil de donnée quasi exhaustif avec un nombre de données manquantes faible. Nous avons exclu les patientes suivies ailleurs afin de pouvoir avoir accès aux données standardisées des patientes dans les logiciels du Centre.

Le suivi pendant et après cancer était très rigoureux, les patientes ont, dans la très grande majorité, pu bénéficier des consultations avant et après CTNA par le chirurgien permettant d'avoir l'information concernant le geste chirurgical envisagé. Les données de survie ont pu être également recueillies de manière fiable. De même, lors des RCP pré thérapeutique du Centre, des bilans d'imagerie complémentaires afin de mieux caractériser la tumeur ont pu être demandés.

Cette étude rétrospective sur 5 ans a permis de voir l'évolution des pratiques et notamment les modifications des protocoles de traitement par CTNA. Elle représente donc une étude en vie réelle. Nous avons volontairement inclus toutes les patientes traitées, quel que soit leur protocole de traitement, même sous optimal afin de tenir compte de la réalité des pratiques et permettre une applicabilité externe.

Enfin, le fait que cette étude soit réalisée dans un centre de lutte contre le cancer régional donne une bonne représentativité de la population de la région Hauts-de-France.

B. Limites

Les caractères rétrospectif et monocentrique constituent dans tous les cas une limite de cette étude.

Le geste chirurgical envisagé par le chirurgien à la 1^{ère} consultation n'était pas toujours mentionné ou clairement énoncé ce qui a entraîné un certain nombre de données manquantes pour cette variable. De plus il s'agit d'un critère subjectif, mais il n'existe pas de critères standardisés pour définir l'éligibilité à une chirurgie conservatrice.

Lors du design de l'étude nous avons séparé les prises en charge chirurgicales en deux possibilités : MP et MT. Les MP comprennent les MP « simples » et les MP avec « technique d'oncoplastie ». Nous n'avons pas détaillé les techniques chirurgicales des MP car l'objectif de l'étude concerne le traitement chirurgical mammaire conservateur. Nous nous sommes limités à la prise en charge mammaire pour cette raison, sans détailler le geste axillaire.

Nous avons utilisé la classification historique en 3 sous-types et non les nouvelles classifications moléculaires (luminal A et B) par soucis d'effectifs ce qui rend la comparaison avec les études récentes utilisant les classifications moléculaires plus limitée.

Enfin, le recueil des données concernant les doses intensité des molécules de chimiothérapie administrées étant en cours, ce paramètre n'a pas pu être intégré dans les analyses.

III. Discussion des principaux résultats

A. Point de vue du chirurgien

1. Conversion chirurgicale des lumorales

Le taux de conversion de 67,6% est légèrement supérieur à ce qui est observé dans la littérature (114). Il confirme que la CTNA permet de favoriser un geste chirurgical mammaire conservateur chez deux tiers des patientes ayant une tumeur « lumorale ».

Dans la série hollandaise rapportée par Straver et al., un taux de conversion de 39 % a été observé dans les 108 tumeurs RH+/HER2- ayant eu une indication de mastectomie pré-CTNA, qui n'était pas différent de celui observé dans les tumeurs TN et HER2+, malgré des différences significatives du taux de pCR dans les trois groupes (2 % vs 28 % vs 35 % ; $p < 0,001$) (115).

Petruolo et al. ont détaillé les procédures chirurgicales réalisées après CTNA chez 402 patients atteints de tumeurs RH+/HER2-. Sur les 239 tumeurs éligibles au downstaging, 109 étaient candidates à une MP avec un taux de conversion de 46 % après CTNA mais une MP n'a finalement été réalisée que chez 57 patients (24 %). Les principales raisons de pratiquer une MT dans les tumeurs étaient la préférence des patientes et les marges non saines lors de la chirurgie. Chez les patientes présentant des tumeurs négatives ou peu différenciées pour les récepteurs à la progestérone, le taux de conversion était de 62 % (116).

Plus récemment, les mêmes auteurs ont rapporté les résultats chirurgicaux de 600 patients non éligibles à une MP uniquement en raison de la taille importante de la tumeur traitée par CTNA de 2013 à 2019. Bien que le statut RH+/HER2- soit indépendamment associé à une probabilité plus faible de MP, 62 % des 196 patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- étaient éligible à une MP après le traitement (117).

2. Prise en charge chirurgicales et reprises

Dans l'essai ACOSOG Z1701, le taux de MP était de 34,5 % chez les patientes avec des tumeurs RH+/HER2- et était significativement inférieur à celui observé dans d'autres sous-types (pour les tumeurs TN de 46,8 % et pour les HER2 positives de 43 %), de manière cohérente avec un taux de pCR plus faible atteint dans ce sous-type. Cependant, il faut noter que 38 % étaient des tumeurs T3.

L'analyse rétrospective d'une grande base de données néerlandaise a montré que l'utilisation croissante de CTNA a entraîné une augmentation du taux de MP dans tous les sous-types et stades tumoraux et a également atteint 50% dans une grande cohorte de tumeurs RH+/HER2- ($n = 2237$) même si elle était associée au taux plus important de marges atteintes (118).

Cependant, dans la plupart des séries, le taux de MP n'est pas toujours un substitut fiable du bénéfice de la CTNA. D'autres facteurs, tels que la survenue de microcalcifications étendues, un rapport taille de la tumeur sur la taille du sein défavorable, l'expérience et la préférence du chirurgien, le statut mutationnel BRCA et la préférence de la patiente peuvent affecter l'indication chirurgicale, quelle que soit la réponse à la CTNA. Ce taux est plus fiable lorsque l'éligibilité au diagnostic pour un traitement conservateur est prise en compte.

Hage et al. ont examinés rétrospectivement après CTNA la pCR, le taux de MP et de conversion chez des patients traités au Michigan University Cancer Center. Dans les tumeurs luminale A et luminale B, le taux de pCR était respectivement de 6 % et 13 % et le taux de MP était respectivement de 31 % et 38 %. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la MP pourrait ne pas refléter le véritable avantage de la CTNA en raison d'autres facteurs affectant la chirurgie et, en excluant ces cas, ils ont signalé un taux de conversion assez proche de celui de notre étude, de 54 % et 66 % respectivement dans les tumeurs luminal A et B (119).

Nos données concernant les marges sont aussi comparables aux données de la littérature, le taux de reprises pour berges non saines est compris entre 4 et 24% (120). Ce taux est variable selon les études et dépend des taux de pCR, des pratiques chirurgicales et essentiellement de la définition des marges. Il ne semble pas y avoir d'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de berges non saines par rapport à la chimiothérapie adjuvante dans les récentes études de la littérature sauf pour l'étude de Volders (121).

3. Facteurs favorisant la conversion

Nos données concernant l'histologie lobulaire, la taille tumorale et la prolifération sont concordantes avec celles observées dans la littérature. Concernant les autres variables que nous avons étudiées, il n'y a pas d'études spécifiques à la population luminale dans la littérature.

- **Histologie**

Dans l'étude de Straver et al. en ce qui concerne les CLI, le taux de conversion n'était que de 20 % contre 39 % pour les CCI (115).

L'étude de Petrolo et al, a montré que le taux de conversion en MP était plus faible dans les carcinomes lobulaires que canaux (16 % contre 48 %, respectivement). L'analyse univariée montre que l'histologie canalaire est associée de manière significative à la conversion en chirurgie partielle (116).

Des résultats similaires ont été rapportés dans la série rétrospective du Netherland Cancer Registry. Une réduction de la taille de la tumeur après CTNA a été observée chez 46,8 % des patients avec CLI et 65 % des patients avec CCI. Une MP était réalisable pour 38,3 % des patientes présentant un cancer type CLI de taille T2 et 10,9 % de taille T3, significativement inférieurs au CCI, (respectivement de 55,2 % et 19 % dans les mêmes sous-groupes de taille tumorale). Dans l'ensemble, une MT a été réalisée pour 82,2 % des CLI versus 62,5 % des CCI. Lors de l'analyse multivariée, l'histologie lobulaire était un facteur prédictif indépendant de mastectomie totale (122).

Loibl et al. ont analysé l'effet de la CTNA dans le cadre des CLI dans neuf essais randomisés. Le taux de MP est plus faible dans le groupe CLI avec 72,6 % de chirurgie conservatrice contre 83,4 % dans les tumeurs non-CLI. Cette histologie lobulaire représentait un facteur prédictif indépendant de mastectomie totale même après ajustement pour d'autres facteurs pathologiques et cliniques connus (123).

- **Taille et grade/Ki67**

Nos données sont en accord avec la littérature. Dans une étude de 2015, 247 patientes présentant une tumeur T2 à T4d étaient traitées par CTNA. Les auteurs ont mis en évidence un taux de conversion de 66% avec comme facteurs de risques de mastectomie totale : la taille clinique initiale (le stade cT3 OR : 7,2 IC95 % (2,9-718,) et le stade cT4 (OR : 3,4 IC95 % 1,1-10,8). Ces observations sont en accord avec notre étude. Les autres facteurs retrouvés comprenaient entre autres le grade SBR 1 ou 2 (OR 3,1 IC95 % 1,3-7,4) (124).

Dans une étude plus récente de 2021 de Petrolo et al., les facteurs prédictifs de réussite sont (entre autres) en analyse univariée, le stade T bas, une faible différenciation et la pCR mammaire. Ils étaient associés à une augmentation de l'éligibilité à un traitement par MP. En analyse multivariée, la pCR mammaire (OR 2,62, $P < 0,001$) a prédit un downstaging réussi, tandis qu'une plus grande taille de tumeur clinique > 4 cm (OR 0,86, $P = 0,003$), un statut cN+ (OR 0,54, $P = 0,008$) et des microcalcifications (OR 0,56, $P = 0,007$) ont prédit des taux de downstaging inférieurs (125).

B. Point de vue de l'oncologue

1. Taux de réponse histologique complète

La réponse pathologique complète pour les lumorales dans notre étude est de 3,3 %. C'est un taux plus faible que ce qui est observé dans la littérature (114). Cependant, ces résultats sont très variables d'une étude à l'autre. Les taux de pCR pour les triples négatifs (33,2%) et HER2 (34,4%) sont aussi légèrement plus bas que dans la littérature (126).

Ces résultats peuvent être dus à un effet centre avec une population des Hauts-de-France ayant des caractéristiques et comorbidités plus graves induisant potentiellement de moins bons résultats. Les taux de pCR se sont globalement améliorés au fil des années ce qui est concordant avec l'amélioration de l'efficacité des protocoles de traitement au cours du temps.

Dans l'analyse de Cortazar portant sur 12 essais randomisés qui incluaient environ 12 000 patients, les cancers RH+/HER2- représentaient environ 22 % de toutes les tumeurs. Une corrélation significative avec la survie sans événement a été démontrée dans cette population (HR = 0,49, IC 95 % : 0,33-0,71) ; cependant, ce bénéfice était principalement attribuable aux tumeurs peu différenciées qui atteignaient un taux de pCR deux fois supérieur à celui des tumeurs G1/G2 (16,2 % contre 7,5 %) (127).

Les mêmes résultats ont également été rapportés par Von Minckwitz dans l'analyse de 7 essais randomisés sur la CTNA menés par le German Breast Group et par l'AGO, qui incluaient plus de 6 000 patientes, et distinguaient parmi les tumeurs RH+ les deux

sous-type Luminal A et B. Les taux de pCR étaient respectivement de 8,9 % et 15,4 %. Là encore, la pCR n'était pronostique que dans ce dernier groupe luminal B et seulement pour la survie sans maladie mais non pour la survie globale (128).

2. Facteurs associés à la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Seules les associations avec la pCR sont discutées car les études disponibles dans la littérature ont utilisé la pCR comme critère de réponse et non les critères RECIST.

- Histologie

Petrolo et al, a montré que le taux de pCR n'a été atteint que dans 1 % des tumeurs lobulaires contre 6% pour les CCI luminaux (116).

Dans une autre étude il a été observé un taux de pCR de 4,9 % chez les patients avec un CLI et de 20,2 % chez les patients avec un CCI (122)

Dans l'étude de de Loibl et al, la pCR a été observée pour 6,2 % CLI luminaux contre 17,4 % des cancers luminaux non lobulaire. Parmi les CLI, le taux de pCR était de 4,6 % dans les RH/HER2- G1/2, 2,9 % dans les RH+/HER2- G3, et de 9,1 % dans les RH+/HER2+ et constamment inférieurs aux histologies non CLI (123).

- Grade/Ki67

Le Ki-67 est un des paramètres distinguant les tumeurs luminal A et B et, par conséquent, le bénéfice de la chimiothérapie. Des études ont été menées pour définir son rôle comme facteur prédictif de la réponse à la CTNA. Bien que d'un point de vue biologique tumoral, le Ki67 doit être considéré comme une variable continue, l'identification d'une valeur seuil prédisant la probabilité de pCR est intéressante (129)(130).

Fasching et al. ont analysé les Ki67 dans des biopsies essayant d'évaluer l'association entre un seuil de 13 %, choisi en fonction de celui utilisé pour faire la distinction entre les tumeurs lumineuses A et B et la pCR. Parmi les 316 tumeurs RH+/HER2-, seules 14 (8 %) et 4 (2,9 %) avec Ki67 élevé et bas, respectivement, ont obtenu une pCR. Pour améliorer la valeur prédictive de Ki67, les taux de pCR ont été calculés pour chaque

valeur possible de Ki67 ; pour les tumeurs RH+/HER2-, une valeur de 38 % a discriminé des taux de pCR de 18,9 % vs 3 % ($p < 0,0001$) (131).

Denkert et al. ont analysé l'association entre la pCR et trois différents seuils arbitrairement définis de Ki67 dans l'essai GeparTrio. Les patients avec des tumeurs RH+/HER2- et Ki67 < 15 % avaient un taux de pCR de 3,4 % contre 8,2 % pour les patients avec un Ki67 entre 15 % et 35 % et contre 18,5 % pour les patients avec ou Ki67 > 35 % ($p < 0,0005$). À l'inverse, la SSM et la SG moyennes étaient significativement meilleures dans la première par rapport aux deux dernières cohortes (SSM = 7,45 vs 6,7 vs 6,29 ans $p = 0,04$ et SG = 8,08 vs 7,41 vs 6,83 ans $p = 0,004$) (132).

Le Ki67 est associé à un taux de pCR uniquement dans les tumeurs lumineales dans une petite série de 121 tumeurs traitées par CTNA. Les patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- obtenant une pCR avaient une valeur médiane de Ki67 de 43 % contre 29 % pour celles n'ayant pas obtenu de pCR ($p = 0,018$) (133).

- **Protocoles dose denses**

La chimiothérapie dose-dense a montré une grande efficacité en tant que stratégie adjuvante dans le cancers du sein N+ ou N- à haut risque (134). Une méta-analyse a démontré une diminution d'environ 15 % du risque de récurrence de la maladie et de décès quel que soit le statut des RH (135)(136).

L'approche dose dense a également été étudiée dans le contexte néoadjuvant. L'essai SWOG 012 a étudié un protocole dose dense avec une administration hebdomadaire de doxorubicine pendant 15 semaines et de cyclophosphamide par voie orale (50 mg/jour) par rapport à l'AC standard. Aucune différence statistiquement significative du taux de pCR n'a été observée entre le bras standard et le bras dose dense (20,7 % vs 22,5 %) et dans la cohorte RH+ (10,7 vs 15,3 %), ce qui représentaient 49 % et 57 % des tumeurs dans les deux bras respectivement. Ce léger excès de tumeurs RH+ moins chimiosensibles peut avoir affecté le bénéfice du traitement dose dense (137).

Une méta-analyse de six essais, incluant 2 232 patients, a montré une probabilité 1,5 fois plus élevée d'obtenir une pCR dans le régime dose dense, alors qu'aucune différence n'a été observée pour la SSM et la SG. Étant donné que pour ces essais

antérieurs, les informations sur les caractéristiques biologiques de la tumeur n'étaient pas uniformément disponibles, l'analyse par sous-type de tumeur n'a pas été effectuée (138).

L'essai Gepear-Octo, plus récent, a randomisé 945 patients en deux groupes différents de chimiothérapie dose dense dont l'efficacité avait été établie dans des essais précédents : épirubicine séquentielle dose dense intense, paclitaxel et cyclophosphamide (iddEPC) versus traitement hebdomadaire avec paclitaxel plus doxorubicine liposomale non pégylée (PM). Au total, 160 patients avaient des tumeurs lumineuses B définies par Ki67 > 20 %, 60 % étaient des tumeurs peu différenciées, la taille médiane des tumeurs était de 27 mm et seulement 13 % étaient sans envahissement ganglionnaire à l'échographie. La pCR a été observée chez 14,1 % et 14,4 % des patients traités respectivement par iddEPC et PM, tandis que ce dernier régime était associé à un taux plus élevé d'arrêt du traitement et d'événements indésirables non hématologiques (139).

Une étude chinoise a mis en évidence chez 168 Luminal B (HER2-) des taux de pCR plus élevés (30.9% et 26.1%) dans les groupes doses denses que dans les protocoles séquentiels (9.5% et 7.1%) de manière significative ($p < 0.05$) (140).

3. Données pronostiques

L'intérêt de réduire le volume tumoral (sans réponse complète) pour avoir un impact sur la survie des cancers du sein lumineux n'a pas été exploré dans la littérature. Notre étude rapporte une association significative entre la réponse RECIST et la survie chez les patientes ayant une tumeur luminale après chimiothérapie néoadjuvante.

Le vaste essai ACOSOG Z1701 Alliance a inclus 701 patientes atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire T0–T4 (cN+), quel que soit le sous-type de tumeur. Dans l'ensemble, la pCR a été obtenue chez 27,8 % des patientes avec des taux plus élevés pour les tumeurs HER2+ et TN (45,1 % et 42 %, respectivement), et a été associée à une amélioration de la survie spécifique à 5 ans et de la survie globale à 5 ans (141). Chez les 323 patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2-, la pCR n'a été obtenue que chez 11,5 %, mais elle a été associée à une amélioration de la survie spécifique (100 % contre 78,3 %, IC à 95 % : 70,4–84,3) et de la survie globale (97,1 %

IC95 % : 80,9–99,6 vs 74,4 %, IC 95 % : 66,2–80,9 ; $p = 0,033$) par rapport aux patients avec une maladie résiduelle (142).

Aucun rôle pronostic de la pCR dans les tumeurs RH+/HER2- n'a été rapporté dans une série rétrospective d'un groupe japonais sur 417 tumeurs RH+/HER2- majoritairement représentées par des tumeurs de type luminal A (environ 85 %) (143). Le très faible taux de pCR (2 % et 8 % dans les tumeurs de type luminal A et luminal B, respectivement) peut expliquer ce résultat. Un passage de cN + à ypN0 après CTNA a entraîné une survie sans maladie significativement plus longue ($p = 0,004$) et une tendance à l'amélioration de la SG ($p = 0,055$) par rapport à une atteinte ganglionnaire résiduelle (ypN+) (143).

Un rôle pronostic différent pour la réponse pathologique dans la tumeur et les ganglions a également été rapporté dans l'analyse de l'énorme base de données nationale américaine sur le cancer, qui comprenait 20 265 femmes atteintes de tumeurs T1–3 N0–1 traitées avec CTNA de 2010 à 2014 (144). Dans les 8 244 tumeurs RH+/HER2-, le taux de pCR était de 8,1 %, le pCR du sein était de 1,1 % et le pCR ganglionnaire était de 7,1 % chez les patients cN+. Dans les tumeurs RH+/HER2-, la pCR globale et la pCR uniquement ganglionnaire dans les tumeurs cN+ (mais pas la pCR mammaire) étaient associées à une amélioration significative de la SG à 5 ans (144).

D'autre part, malgré le faible taux de pCR des tumeurs RH+/HER2-, les patients avec une tumeur de ce sous-type ont généralement connu une amélioration des résultats à long terme par rapport aux patients avec TN et HER2 +. Cela est probablement lié à différence des caractéristiques tumorales, ainsi qu'aux options thérapeutiques utilisées en adjuvant comme l'administration d'hormonothérapie.

IV. Ouverture

Nous avons donc vu, de manière concordante à la littérature, que la CTNA n'offre pas de bon taux de pCR pour la sous-population des luminales (3,3 %), cette population répond donc moins bien à la chimiothérapie comparée aux autres sous-types et. Cette population est par contre hormonosensible. Bien que l'HT soit toujours considérée comme un traitement adjuvant, la prescription d'une HT en néoadjuvant est également

possible. Initialement administrée pour des patientes en état général précaire ou contre-indiqué à la chimiothérapie, des études l'utilisent en alternative à la CTNA. Cet ancien concept d'HTNA, datant d'il y a plus de 20 ans, a donné des résultats en termes de conservation mammaire. Il est remis au goût du jour depuis le développement de nouvelles thérapies orales comme les inhibiteurs des CDK4/6. Ainsi, nous avons fait une revue de la littérature afin d'évaluer l'efficacité de ce type de traitement qui pourrait être proposé dans le futur.

- Patientes ménopausées :

Il y a deux essais cliniques randomisés et une méta-analyse qui éclairent la question de l'HTNA chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein luminal.

L'essai clinique en double aveugle IMPACT a assigné au hasard 330 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RO positif, non métastatique, invasif et opérable à l'anastrozole (n = 113), le tamoxifène (n = 108) ou une combinaison d'anastrozole et de tamoxifène (n = 109) en néoadjuvant (145). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les trois groupes de traitement en ce qui concerne la réponse objective de la tumeur, le principal critère d'évaluation de l'essai (anastrozole, 37 % ; tamoxifène, 36 % ; et l'association, 39 %). Les analyses des données sur les résultats chirurgicaux ont révélé que parmi les patientes dont on pensait initialement qu'elles nécessitaient une MT, une proportion significativement plus élevée étaient considérées par leur chirurgien comme éligibles à une MP après un traitement par anastrozole (46 %) par rapport au tamoxifène (22 %, p = 0.03).

Semiglazov et al (146), ont comparé des patients assignés au hasard à une HTNA (anastrozole ou exémestane) ou à une chimiothérapie (doxorubicine et taxane) pendant 3 mois et ont montré des taux équivalents de réponse clinique objective (64 % dans les deux bras), de pCR (3 % contre 6 %), et un taux légèrement plus élevé de chirurgie mammaire conservatrice dans le groupe d'hormonothérapie (33 % contre 24 %, P = 0,058).

Spring et al (147), ont mené une méta-analyse basée sur la littérature de 20 essais cliniques prospectifs randomisés (3 490 patientes uniques) pour évaluer les effets de l'HTNA sur le taux de réponse clinique et les taux de MP chez les patientes atteintes

d'un cancer du sein RO-positif. Les essais de la méta-analyse devaient avoir inclus au moins un bras d'HTNA. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse, bien que les auteurs aient également extrait des données sur les taux de pCR et de MP, lorsqu'ils étaient rapportés. 18 des 20 essais incluaient uniquement des femmes ménopausées, un comprenait des femmes préménopausées et des femmes ménopausées; et un essai incluait uniquement des femmes préménopausées. Les inhibiteurs de l'aromatase étaient plus efficaces (meilleurs taux de réponse clinique et taux de MP) que le tamoxifène sur la base de l'analyse des résultats de sept essais. Aucune différence n'a été observée dans le taux de réponse clinique entre la monothérapie et la bithérapie. La méta-analyse a également suggéré que les taux de réponse et les taux de MP avec l'HTNA par monothérapie à base d'inhibiteur de l'aromatase étaient comparables à ceux observés avec la CTNA combinée. La toxicité était significativement plus élevée dans les bras de CTNA des trois études examinées.

- Patientes non ménopausées :

Une revue systématique de la littérature a identifié deux essais cliniques randomisés portant sur l'hormonothérapie préopératoire chez des femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable RH-positif/HER2-négatif.

L'étude STAGE (148) a évalué en néoadjuvant le tamoxifène avec la goséréline (n = 599) par rapport à l'anastrozole avec la goséréline (n = 598) chez des femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein RO-positif à un stade précoce. Dans le groupe ayant reçu de l'anastrozole et goséréline, 69 sur 98 (70,4 %) patientes ont eu une réponse complète ou partielle par rapport à 50 des 99 (50,5 %) patientes du groupe ayant reçu du tamoxifène avec la goséréline (différence estimée entre les groupes 19,9 %, IC à 95 %, 6,5 à 33,3 ; P = 0,004). 95 % des patientes ont signalé des effets indésirables liés au traitement contre 77 % des patientes du groupe tamoxifène. Cependant, des essais adjuvants rapportent que la suppression de la fonction ovarienne avec l'hormonothérapie est associée à une plus grande toxicité lors d'une utilisation prolongée que le tamoxifène seul (149).

Dans une étude de phase III randomisée, Kim et al (150) ont comparé 24 semaines de chimiothérapie néoadjuvante avec une HTNA utilisant le tamoxifène et la

goséréline. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse clinique. L'analyse finale a inclus 174 patients. Le taux de réponse était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie. Des toxicités de grade 3 ou plus ont été signalées pour 19 patients du groupe chimiothérapie et pour aucun dans le groupe HTNA.

Ainsi l'HTNA constitue une alternative dans la prise en charge des cancers du sein inéligible à une chirurgie partielle d'emblée afin de diminuer le volume tumoral et apporte une toxicité moindre surtout chez les femmes ménopausées. Elle doit être une option à considérer dans la stratégie. Les recommandations ASCO 2021 ne retiennent pas l'hormonothérapie néoadjuvante chez les femmes préménopausées (58)

Conclusion

Notre étude montre, de manière concordante à la littérature que la CTNA n'offre pas une bonne réponse histologique pour la sous-population des luminales (taux de pCR de 3,3%), mais que la réduction de taille tumorale est suffisamment importante de l'ordre de 44,8 % pour permettre un taux de conversion de 67,6 % en chirurgie conservatrice chez les patientes inéligible à cette chirurgie d'emblée. Au total près de la moitié des patientes ayant reçu une CTNA a bénéficié d'une chirurgie partielle.

Cependant, aucun facteur prédictif de réponse à la CTNA et de réussite de la conversion n'a été mis en évidence par une analyse multivariée. Le processus de décision de CTNA repose sur une approche multidisciplinaire et partagée avec la patiente au cas par cas. Cette population ne répond que peu à la chimiothérapie et de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires pour optimiser la conservation mammaire.

Être capable de mieux prédire la réponse tumorale permettrait d'éviter qu'une patiente sur trois ayant ce sous-type reçoive une CTNA sans bénéfice. Des marqueurs prédictifs basés sur l'imagerie sont potentiellement intéressants pour le futur (151).

Références bibliographiques

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. 2019 Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr>
2. SPF. Nouvelles données sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine entre 1989 et 2018 : une amélioration de la survie pour la grande majorité des localisations cancéreuses étudiées [Internet]. 2021 Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr>
3. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2010;28(16):2784-95.
4. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 10 juill 2018;36(20):2105-22.
5. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1938-48.
6. Galow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):814-9.
7. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):778-85.
8. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*. juin 2015;220(6):1063-9.
9. Volders JH, Negenborn VL, Spronk PE, Krekel NMA, Schoonmade LJ, Meijer S, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):1-12.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. janv 2018;19(1):27-39.
11. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast

Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 1 mai 2021;39(13):1485-505.

12. Spronk PER, Volders JH, van den Tol P, Smorenburg CH, Vrancken Peeters MJTFD. Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy; data from the Dutch Breast Cancer Audit. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2019;45(2):110-7.

13. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. juin 2017;376(22):2147-59.

14. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 févr 2019;380(7):617-28.

15. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 22 août 2002;347(8):567-75.

16. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 1998;16(8):2672-85.

17. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2001;19(22):4224-37.

18. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. nov 2001;12(11):1527-32.

19. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2011;125(1):145-56.

20. von Minckwitz G. Preoperative therapy: what, when and for whom? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2008;19 Suppl 5:v113-116.

21. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2 févr 2005;97(3):188-94.

22. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 1 oct 2007;94(10):1189-200.

23. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry AC, Hunt KK, Babiera GV, et al. Impact of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy on the Extent and Number of Surgical Procedures in Patients Treated in Randomized Clinical Trials for

Breast Cancer. *Ann Surg.* sept 2006;244(3):464.

24. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 juin 2004;22(12):2303-12.
25. Keam B, Im SA, Park S, Nam BH, Han SW, Oh DY, et al. Nomogram predicting clinical outcomes in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* sept 2011;137(9):1301-8.
26. Pierga JY, Mouret E, Laurence V, Diéras V, Savigioni A, Beuzeboc P, et al. Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mai 2003;39(8):1089-96.
27. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J, et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? *Br J Cancer.* 6 oct 2003;89(7):1185-91.
28. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res BCR.* 2010;12(4):207.
29. Kurz C, Obermair A, Nagele F, Czerwenka K, Schemper M, Kubista E, et al. The value of the « vascular invasion » factor for prognosis of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* mai 1994;54(5):295-9.
30. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* mai 2012;19(5):1508-16.
31. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedéc G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* avr 2002;20(4):791-6.
32. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2014;144(1):153-62.
33. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer.* 13 déc 2004;91(12):2012-7.
34. Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F, Amat S, Feillel V, Le Bouedec G, et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol.* juin 2003;22(6):1319-25.
35. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 17 août 2000;406(6797):747-52.

36. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 1 sept 2013;24(9):2206-23.
37. Geyer FC, Rodrigues DN, Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular Classification of Estrogen Receptor-positive/Luminal Breast Cancers. *Adv Anat Pathol*. janv 2012;19(1):39.
38. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. nov 2015;24 Suppl 2:S26-35.
39. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2005;11(16):5678-85.
40. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v8-30.
41. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*. juin 2014;25(6):1128-36.
42. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 août 2005;11(16):5678-85.
43. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 juill 2014;384(9938):164-72.
44. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. oct 2018;268(4):591-601.
45. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1997;15(7):2483-93.
46. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*

Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2012;30(15):1796-804.

47. von Minckwitz G, Untch M, Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol.* févr 2013;25(1):66-73.

48. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Tesch H, Weiss E, Zahm DM, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2010;124(1):133-40.

49. Darb-Esfahani S, Loibl S, Müller BM, Roller M, Denkert C, Komor M, et al. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Breast Cancer Res BCR.* 2009;11(5):R69.

50. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg.* oct 2014;260(4):608-16.

51. 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 Lond Engl.* 6 avr 2019;393(10179):1440-52.

52. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.

53. Balaton AL, Coindre JM, Collin F, Ettore F, Fiche M, Jacquemier J, et al. Recommendations for the immunohistochemical evaluation of hormone receptors on paraffin sections of breast cancer. Study Group on Hormone Receptors using Immunohistochemistry FNCLCC/AFAQAP. National Federation of Centres to Combat Cancer/French Association for Quality Assurance in Pathology. *Ann Pathol.* 1996;16(2):144-8.

54. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1999;17(5):1474-81.

55. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract.* juill 2010;6(4):195-7.

56. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP

Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 avr 2020;38(12):1346-66.

57. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol*. juill 2006;59(7):729-35.

58. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2021;39(13):1485-505.

59. Dhiman VK, Bolt MJ, White KP. Nuclear receptors in cancer — uncovering new and evolving roles through genomic analysis. *Nat Rev Genet*. mars 2018;19(3):160-74.

60. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol*. mai 2018;466:2-14.

61. An J, Peng C, Tang H, Liu X, Peng F. New Advances in the Research of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 6 sept 2021;22(17):9644.

62. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 déc 2021;385(25):2336-47.

63. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 juill 2018;379(2):111-21.

64. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 déc 2021;385(25):2336-47.

65. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):717-29.

66. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1-or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.

67. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1 août 2018;170(3):559-67.

68. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 1 mai 2021;39(13):1485-505.

69. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 19 nov 2015;373(21):2005-14.
70. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 20 juin 2019;380(25):2395-405.
71. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):717-29.
72. Yann C. Haute Autorité de santé. 2019;
73. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. juill 1997;15(7):2483-93.
74. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *JNCI Monogr*. 1 déc 2001;2001(30):96-102.
75. Eleftherios P. Mamounas MD. Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Preoperative or Postoperative Docetaxel. *Oncology* [Internet]. 1 juin 1997 [cité 11 janv 2023];11(6). Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/preoperative-doxorubicin-plus-cyclophosphamide-followed-preoperative-or-postoperative-docetaxel>
76. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. juin 2005;23(16):3676-85.
77. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*. 30 janv 2010;375(9712):377-84.
78. Zhou W, Chen S, Xu F, Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 14 juill 2018;16:144.
79. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 1 déc 2018;29(12):2341-7.

80. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juin 2014;15(7):747-56.
81. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 10 févr 2022;386(6):556-67.
82. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):810-21.
83. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 janv 2018;19(1):115-26.
84. Veronesi U, Zurrida S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(2):74-7.
85. Winchester DP, Trabanino L, Lopez MJ. The evolution of surgery for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* juill 2005;14(3):479-98, vi.
86. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 2 juill 1981;305(1):6-11.
87. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 30 mars 1989;320(13):822-8.
88. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol.* juin 2005;28(3):289-94.
89. Garusi C, Petit JY, Rietjens M, Lanfrey E. Role of plastic surgery in the conservative treatment of breast cancer. *Ann Chir Plast Esthet.* avr 1997;42(2):168-76.
90. Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Greuze M, Perry C. Integration of plastic surgery in the course of breast-conserving surgery for cancer to improve cosmetic results and radicality of tumor excision. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 1998;152:202-11.
91. Clough KB, Baruch J. Plastic surgery and conservative treatment of breast cancer. Indications and results. *Ann Chir Plast Esthet.* déc 1992;37(6):682-92.
92. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg.* août 1999;104(2):409-20.

93. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic Techniques Allow Extensive Resections for Breast-Conserving Therapy of Breast Carcinomas. *Ann Surg.* janv 2003;237(1):26-34.
94. Vieira RA da C, Carrara GFA, Scapulatempo Neto C, Morini MA, Brentani MM, Folgueira MAAK. The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Ann Med Surg* 2012. sept 2016;10:61-8.
95. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *The Breast.* 1 août 2007;16(4):387-95.
96. Yiannakopoulou EC, Mathelin C. Oncoplastic breast conserving surgery and oncological outcome: Systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mai 2016;42(5):625-30.
97. Mazouni C, Naveau A, Kane A, Dunant A, Garbay JR, Leymarie N, et al. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast Edinb Scotl.* déc 2013;22(6):1189-93.
98. Bogusevicius A, Cepulienė D, Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results of oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2014;20(1):53-60.
99. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, El Gareh N, Daurés JP, Laffargue F. Lumpectomy vs oncoplastic surgery for breast-conserving therapy of cancer. A prospective study about 99 patients. *Ann Chir.* avr 2006;131(4):256-61.
100. Clough K, C N, Rj S, M S, Jc D. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg [Internet].* août 1995 [cité 12 janv 2023];96(2). Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7624409/>
101. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* mai 2010;17(5):1375-91.
102. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg.* oct 2012;99(10):1389-95.
103. Ataseven B, von Minckwitz G. The Impact of Neoadjuvant Treatment on Surgical Options and Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 1 oct 2016;23(10):3093-9.
104. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* mai 2015;22(5):1425-33.
105. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 avr 2021;160:103280.

106. Tardivon A, Athanasiou A, Ollivier L, Neuenschwander S. Indications of MRI in the initial local staging of early-stage breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2007;35(5):457-63.
107. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 juill 2018;379(2):122-37.
108. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2019;37(5):423-38.
109. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 1 janv 2009;45(2):228-47.
110. Pennisi A, Kieber-Emmons T, Makhoul I, Hutchins L. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 25 juill 2016;10:103-6.
111. Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques / Synthèse, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022. Disponible sur: e-cancer.fr
112. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1997;15(7):2483-93.
113. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2016;34(19):2303-11.
114. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2021;160:103280.
115. Straver ME, Rutgers EJT, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* sept 2010;17(9):2411-8.
116. Petruolo OA, Pilewskie M, Patil S, Barrio AV, Stempel M, Wen HY, et al. Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* sept 2017;24(9):2556-62.
117. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, Le T, Morrow M, Barrio AV. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving

Surgery? *Ann Surg Oncol*. janv 2021;28(1):287-94.

118. Spronk PER, Volders JH, van den Tol P, Smorenburg CH, Vrancken Peeters MJTFD. Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy; data from the Dutch Breast Cancer Audit. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2019;45(2):110-7.

119. Hage AN, Capriccioso C, Brennan J, Heiden B, Zheutlin A, Sabel MS. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes among patients with hormone receptor positive breast cancer. *J Surg Oncol*. nov 2017;116(6):665-70.

120. Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, Cavrot C, Flipo B, Follana P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer*. oct 2015;15(5):e231-5.

121. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, Negenborn VL, Barbé E, Sietses C, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2016;42(7):986-93.

122. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, Maaskant-Braat AJG, Nieuwenhuijzen G a. P, van der Heiden-van der Loo M, et al. Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. janv 2016;23(1):51-7.

123. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1 févr 2014;144(1):153-62.

124. Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE. Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015;44(5):483-84.

125. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, Le T, Morrow M, Barrio AV. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol*. janv 2021;28(1):287-94.

126. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. avr 2021;28(4):2111-9.

127. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 juill 2014;384(9938):164-72.

128. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1796-804.

129. Polley MYC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An International Ki67 Reproducibility Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18 déc 2013;105(24):1897-906.
130. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology (Phila).* 1 févr 2017;49(2):166-71.
131. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 14 nov 2011;11:486.
132. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):40-50.
133. Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery.* 1 mai 2014;155(5):927-35.
134. Blondeaux E, Poggio F, Del Mastro L. Role of dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer. *Curr Opin Oncol.* nov 2019;31(6):480-5.
135. 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 Lond Engl.* 6 avr 2019;393(10179):1440-52.
136. Reinisch M, Ataseven B, Kümmel S. Neoadjuvant Dose-Dense and Dose-Intensified Chemotherapy in Breast Cancer - Review of the Literature. *Breast Care Basel Switz.* févr 2016;11(1):13-20.
137. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, Hortobagyi GN, Russell CA, Royce ME, et al. Phase III Comparison of Standard Doxorubicin and Cyclophosphamide Versus Weekly Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor As Neoadjuvant Therapy for Inflammatory and Locally Advanced Breast Cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol.* 10 mars 2011;29(8):1014-21.
138. Petrelli F, Coiu A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs.* août 2016;27(7):702.
139. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lübbe K, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto—GBG 84): A randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 1 janv 2019;106:181-92.
140. Qiu AF, Miao ZL, Ge GK, Wang CB, Bian J, Ma HY, et al. Response and

prognosis of neoadjuvant dose-dense or standard schedule chemotherapy with anthracyclines and taxanes for Luminal B breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 28 nov 2017;97(44):3466-70.

141. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. oct 2014;260(4):608-14; discussion 614-616.

142. Boughey JC, Ballman KV, McCall LM, Mittendorf EA, Symmans WF, Julian TB, et al. Tumor Biology and Response to Chemotherapy Impact Breast Cancer-specific Survival in Node-positive Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: Long-term Follow-up From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. oct 2017;266(4):667-76.

143. Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N, Tsunoda H, Yoshida A, Suzuki K, et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. avr 2018;18(2):e219-29.

144. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. oct 2018;268(4):591-601.

145. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):5108-16.

146. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 15 juill 2007;110(2):244-54.

147. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1 nov 2016;2(11):1477-86.

148. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2012;13(4):345-52.

149. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 12 juill 2018;379(2):122-37.

150. Kim HJ, Noh WC, Lee ES, Jung YS, Kim LS, Han W, et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in premenopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 2020;22:54.

151. Grapin M, Coutant C, Riedinger JM, Ladoire S, Brunotte F, Cochet A, et al. Combination of breast imaging parameters obtained from 18F-FDG PET and CT scan can improve the prediction of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in luminal/HER2-negative breast cancer. *Eur J Radiol*. avr 2019;113:81-8.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein 8ème édition, 2028.....	79
Annexe 2 : Stades cliniques/pathologiques AJCC 2018.....	80
Tableau 13 : Description des caractéristiques de la population totale.....	81
Tableau 14 : Description de la maladie dans la population totale	82
Tableau 15 : Description des protocoles pour le sous-type triple négatif	83
Tableau 16 : Description des protocoles pour le sous-type HER2 positif.....	83
Tableau 17 : Répartition des protocoles dose dense au cours du temps.....	84
Tableau 18 : évolution du taux de pCR au cours du temps.....	84
Figure 10a : Waterfall plot - Variation tumorale après CTNA sous-type triple négatif	84
Figure 10b : Waterfall plot - Variation tumorale après CTNA sous-type HER2 positif.....	85
Tableau 19 : Prise en charge chirurgicale de l'ensemble de la population.....	85
Tableau 20 : Modélisation de la réponse histologique pour le sous-type triple négatif	86
Tableau 21 : Modélisation de la réponse selon RECIST pour le sous-type	87
triple négatif	87
Tableau 22 : Modélisation de la réponse histologique pour le sous-type HER2 positif	88
Tableau 23 : Modélisation de la réponse selon RECIST pour le sous-type	89
HER2 positif.....	89
Tableau 24 : Survie sans maladie invasive pour le sous-type de triple négatif	90
Figure 11 : Survie sans maladie invasive selon la pCR pour le sous-type triple négatif	90
Tableau 25 : Décès des patientes avec un cancer triple négatif	91
Tableau 26 : Survie globale des patientes avec un cancer triple négatif.....	91
Figure 12 : Survie globale des patientes avec un cancer triple négatif	91
Tableau 27 : Survie sans maladie invasive pour le sous-type HER2 positif.....	92
Figure 13 : Survie sans maladie invasive selon la pCR pour le sous-type HER2 positif	92
Tableau 28 : Décès des patientes avec un cancer HER2 positif.....	93
Tableau 29 : Survie globale des patientes avec un cancer HER2 positif	93
Figure 14 : Survie globale des patientes avec un cancer HER2 positif.....	93
Figure 15 : Survie sans maladie invasive des patientes avec un cancer luminal selon la chirurgie finale.....	94
Figure 16 : Survie globale des patientes avec un cancer luminal selon la chirurgie finale	94

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein 8ème édition, 2028

TUMEUR PRIMAIRE (T)	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome in situ
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1 : tumeur ≤ 2 cm	T1mic ≤ 1 mm
	T1a 1 mm < T ≤ 5 mm
	T1b 5 mm < T ≤ 1 cm
	T1c 1 cm < T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 5 cm
T3	T > 5 cm
T4 : quelle que soit sa taille avec une extension directe soit à la paroi thoracique soit à la peau	T4a Extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux
	T4b Œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
	T4c T4a + T4b
	T4d Cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein
GANGLIONS REGIONAUX (N)	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N1mi	Micrométastase > 0,2 mm et ≤ 2mm
N1 : envahissement de 1 à 3 ggl axillaires ou/et des ggl de la CMI détecté sur GS sans signe clinique	N1a Envahissement de 1 à 3 ggl axillaires
	N1b Envahissement des ggl de la CMI détecté sur GS sans signe clinique
	N1c Envahissement de 1 à 3 ggl axillaires et envahissement des ggl de la CMI détecté sur GS sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2 : envahissement de 4 à 9 ggl axillaires ou envahissement des ggl mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ggl axillaire	N2a Envahissement de 4 à 9 ggl axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
	N2b Envahissement des ggl mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ggl axillaire
N3 : envahissement d'au moins 10 ggl axillaires ou envahissement des ggl sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ggl mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ggl axillaire ou envahissement de plus de 3 ggl axillaires et envahissement des ggl de la CMI détecté sur GS sans signe clinique ou envahissement des ggl sus-claviculaires homolatéraux	N3a Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
	N3b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
	N3c Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
METASTASES (M)	
Mx	Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

GS = ganglion sentinelle. CMI : chaîne mammaire interne. ggl = ganglions.

Annexe 2 : Stades cliniques/pathologiques AJCC 2018

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
IIIB	T4	N0	
	T4	N1	
	T4	N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau 13 : Description des caractéristiques de la population totale

Caractéristiques	Cancer luminal (n=212)		Cancer triple négatif (n=382)		Cancer HER2 positif (n=334)		Total (n=928)		p-value	
Age au diagnostic										0.20
Médiane - (étendue)	48.4	(23.6; 82.8)	49.8	(23.9; 83.2)	51.3	(20.8; 83.8)	49.9	(20.8; 83.8)		
Moyenne - écart type	50.0	12.6	50.3	13.2	51.6	13.0	50.7	13		
IMC										0.25
Médiane - (étendue)	25.6	(17.3; 58.8)	25.6	(15.4; 61.6)	25	(16.9; 45.7)	25.4	(15.4; 61.6)		
Moyenne - écart type	27.0	6.0	26.9	6.2	26.3	5.8	26.7	6		
IMC catégorie										0.86
Maigreux : < 18.5	4	1.9%	11	2.9%	7	2.1%	22	2.4%		
Normal : 18.5 - 24.9	89	42.0%	156	40.8%	156	46.7%	401	43.2%		
Surpoids : 25 - 29.9	66	31.1%	118	30.9%	94	28.1%	278	30.0%		
Obésité : 30 - 39.9	46	21.7%	86	22.5%	65	19.5%	197	21.2%		
Obésité morbide : > 40	7	3.3%	11	2.9%	12	3.6%	30	3.2%		
Score OMS										0.45 ⁽¹⁾
0	198	93.4%	347	90.8%	302	90.4%	847	91.3%		
1	14	6.6%	33	8.6%	29	8.7%	76	8.2%		
>1	0	0.0%	2	0.5%	3	0.9%	5	0.5%		
Taille du bonnet										0.70
A-B	49	34.0%	103	36.4%	96	41.0%	248	37.5%		
C-D	77	53.5%	145	51.2%	110	47.0%	332	50.2%		
>D	18	12.5%	35	12.4%	28	12.0%	81	12.3%		
Non reporté	68		99		100		267			
Cancer au diagnostic										0.001
Cancer unilatéral	198	93.4%	377	98.7%	325	97.3%	900	97.0%		
Cancer bilatéral	14	6.6%	5	1.3%	9	2.7%	28	3.0%		
Mutation génétique										<0.001 ⁽³⁾
Évaluée	52	24.5%	184	48.2%	66	19.8%	302	32.5%		
Non mutée	42	80.8%	126	68.5%	63	95.5%	231	76.5%		
Mutée ⁽¹⁾	10	19.2%	58	31.5%	3	4.5%	71	23.5%		

(1) P-value du test comparant 0 vs 1 ou plus.

(2) 71 patientes présentent une mutation génétique : 49 patientes sont mutées BRCA1, 17 sont mutées BRCA, 2 sont mutées PALB2, et 3 présentent d'autres mutations.

(3) P-value du test comparant mutée vs non mutée.

Tableau 14 : Description de la maladie dans la population totale

Caractéristiques	Cancer luminal (n=212)		Cancer triple négatif (n=382)		Cancer HER2 positif (n=334)		Total (n=928)		p-value
Taille tumorale au diagnostic									
Taille clinique (mm)									
Médiane - (étendue)	40	(10; 150)	30	(10; 280)	30	(10; 100)	30	(10; 280)	0.0001
Moyenne - écart type	44.6	21.3	39.1	23.5	37.2	18.4	39.7	21.5	
Non reportée/DM	11		12		16		39		
Taille radiologique (mm)									
Médiane - (étendue)	33	(9; 130)	29	(4; 119)	26	(10; 140)	29	(4; 140)	0.001
Moyenne - écart type	35.8	17.5	31.4	15.5	31	16.4	32.3	16.4	
Non reportée/DM	5		1		5		11		
Stade TNM au diagnostic									
T1/T2 N0	80	37.7%	207	54.2%	138	41.3%	425	45.8%	0.001
T1/T2 N+	91	42.9%	124	32.5%	146	43.7%	361	38.9%	
T3/T4	41	19.3%	51	13.4%	50	15.0%	142	15.3%	
Cancer inflammatoire									
Non	200	94.3%	363	95.0%	316	94.6%	879	94.7%	0.93
Oui	12	5.7%	19	5.0%	18	5.4%	49	5.3%	
Cancer multifocal									
Non	166	78.3%	323	84.6%	250	74.9%	739	79.6%	0.005
Oui	46	21.7%	59	15.4%	84	25.1%	189	20.4%	
Sous type histologique									
CCI	194	91.5%	372	97.4%	320	95.8%	886	95.5%	0.01 ⁽¹⁾ 0.001 ⁽²⁾
CLI	10	4.7%	4	1.0%	9	2.7%	23	2.5%	
Mixte	5	2.4%	1	0.3%	1	0.3%	7	0.8%	
Autre ⁽¹⁾	3	1.4%	5	1.3%	4	1.2%	12	1.3%	
Grade histopronostique									
Grade I	6	2.8%	5	1.3%	5	1.50%	16	1.7%	<0.001 ⁽¹⁾ <0.001 ⁽⁴⁾
Grade II	119	56.4%	163	42.7%	218	65.90%	500	54.1%	
Grade III	86	40.8%	214	56.0%	108	32.60%	408	44.2%	
Non reporté/DM	1		0		3		4		
Ki67									
<14%	17	8.2%	15	4.2%	40	12.7%	72	8.1%	<0.001
14-20 %	31	15.0%	15	4.2%	52	16.5%	98	11.1%	
>20%	159	76.8%	331	91.7%	224	70.9%	714	80.8%	
Non reporté/DM	5		21		18		44		

(1) Test de Fisher exact.

(2) Comparaison carcinome canalaire invasif vs autres

(3) Luminal : 1 carcinome mucineux, 1 carcinome papillaire et 1 carcinome métaplasique avec composante neuroendocrine.

Triple négatif : 2 carcinomes apocrines, 1 carcinome adénoïde, 1 carcinome métaplasique, 1 médullaire

HER2 positif : 1 carcinome mucineux, 1 carcinome papillaire, 1 carcinome mucineux et papillaire et 1 carcinome apocrine

(4) Comparaison I/II versus III

Tableau 15 : Description des protocoles pour le sous-type triple négatif

Protocole de chimiothérapie	Triple négatif (n=382)	
Anthracycline et taxane	367	96.1%
3 EC - 3 taxotère	102	46,9%
3 EC - 9 taxol	77	
4 EC75 - 12 taxol ⁽¹⁾	156	49,2%
4 EC75 - 12 C.T ⁽¹⁾	5	
12 CT - 4 E.C90 ⁽¹⁾	25	
12 CT + pembrolizumab - 4 EC90 + pembrolizumab ⁽¹⁾	2	
Cyclophosphamide et taxane	6	1.6%
4 taxotère - endoxan	3	
6 taxotère - endoxan	3	
Autre⁽²⁾	3	0.7%
Essai clinique	6	1.6%

(1) Protocole dose dense

(2) Autres : 1 patiente 12 taxol, 1 patiente 4 CFM, et 1 patiente 6 taxotère

EC = Epirubicine et Cyclophosphamide, Taxotère = Docetaxel, Taxol = Paclitaxel, CT = Carboplatine Taxol.

CMF = Cyclophosphamide Méthotrexate 5-FU

Tableau 16 : Description des protocoles pour le sous-type HER2 positif

Protocole de chimiothérapie	HER2 positif (n=334)	
Anthracycline et taxane	332	99.4%
3 EC - 9 taxol + 3 trastuzumab	85	
3 EC - 3 taxotère + 3 trastuzumab	245	
4 EC90 - 12 taxol + 4 trastuzumab ⁽¹⁾	2	
Cyclophosphamide et taxane	1	0.3%
4 taxotère endoxan + 4 trastuzumab	1	
Autre	1	0.3%

(1) Protocole dose dense

EC = Epirubicine et Cyclophosphamide, Taxotère = Docetaxel, Taxol = Paclitaxel,

Tableau 17 : Répartition des protocoles dose dense au cours du temps

Protocole dose dense	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
Luminale														
Oui	0	0%	0	0%	1	3.7%	0	0%	0	0%	3	7.5%	6	15.4%
Non	25	100%	29	100%	26	96.3%	29	100%	23	100%	37	92.5%	33	84.6%
Triple négatif														
Oui	0	0%	2	4.4%	15	25.9%	16	30.8%	35	63.6%	69	78.4%	51	91.1%
Non	27	100%	44	95.7%	43	74.1%	36	69.2%	20	36.4%	19	21.6%	5	8.9%
HER2 positif														
Oui	0	0%	0	0%	1	2.3%	1	1.8%	0	0%	0	0%	0	0%
Non	33	100%	41	100%	42	97.7%	53	98.2%	45	100%	75	100%	43	100%

Tableau 18 : évolution du taux de pCR au cours du temps

pCR	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
Luminale														
Oui	1	4.0%	1	3.4%	3	11.1%	0	0%	0	0%	1	2.5%	1	2.6%
Non	24	96.0%	28	96.6%	24	88.9%	29	100%	23	100%	39	97.5%	38	97.4%
Triple négatif														
Oui	7	25.9%	10	21.7%	23	39.7%	13	25.0%	17	30.9%	29	32.9%	28	50.0%
Non	20	74.1%	36	78.3%	35	60.3%	39	75.0%	38	69.1%	59	67.1%	28	50.0%
HER2 positif														
Oui	10	30.3%	17	41.5%	14	32.6%	19	35.2%	11	25.0%	25	33.3%	19	44.2%
Non	23	69.7%	24	58.5%	29	67.4%	35	64.8%	33	75.0%	50	66.7%	24	55.8%

Figure 10a : Waterfall plot - Variation tumorale après CTNA sous-type triple négatif

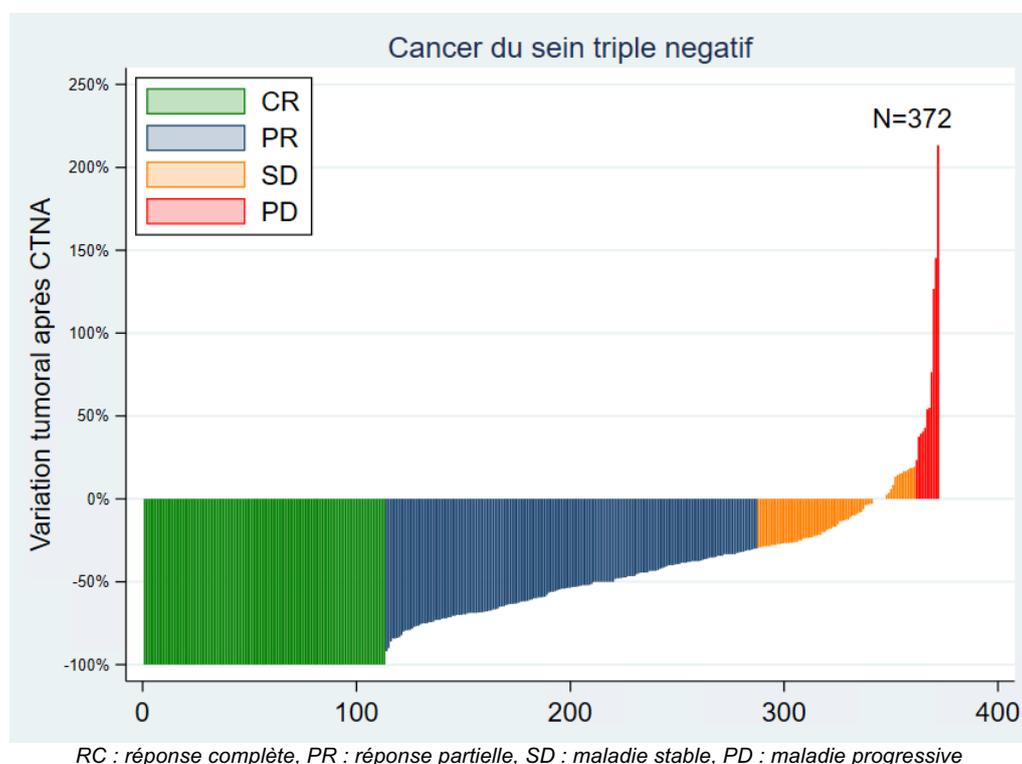


Figure 10b : Waterfall plot - Variation tumorale après CTNA sous-type HER2 positif

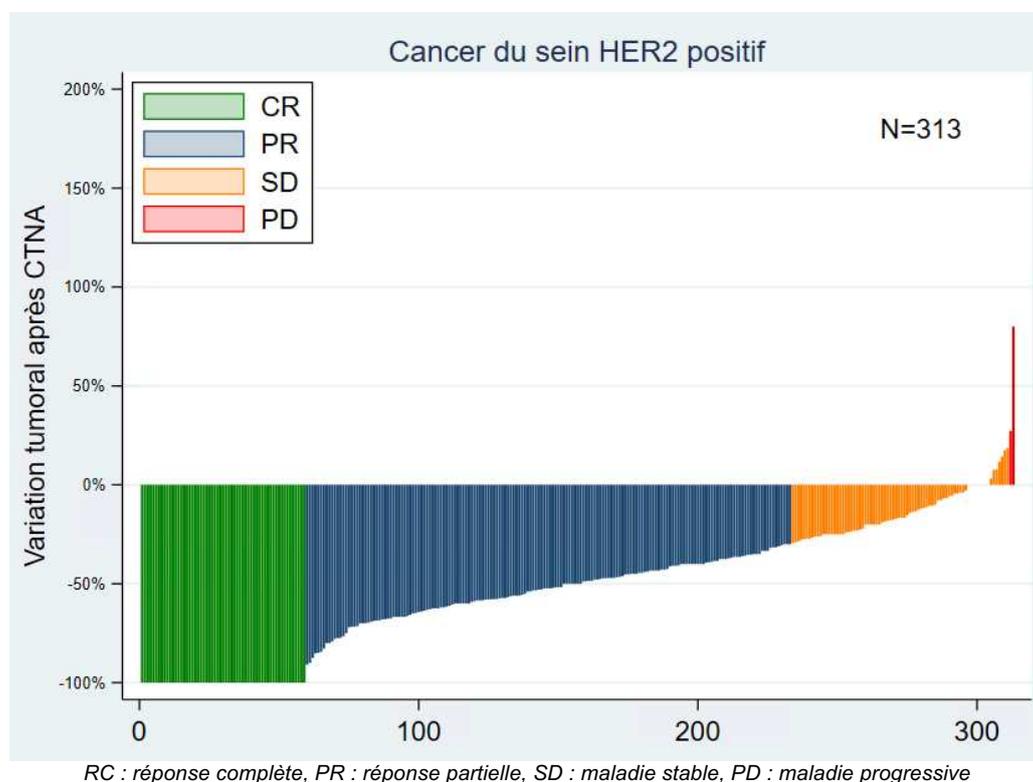


Tableau 19 : Prise en charge chirurgicale de l'ensemble de la population

Chirurgie	Cancer luminal (n=212)		Cancer triple négatif (n=382)		Cancer HER2 positif (n=334)		Total (n=928)		p-value
1^{ère} chirurgie									<0.001 ⁽¹⁾
Mastectomie partielle	114	53.8%	250	65.5%	172	51.5%	536	57.8%	
Mastectomie totale	98	46.2%	132	34.6%	162	48.5%	391	42.1%	
Reprise chirurgicale⁽²⁾									<0.001
Oui	25	11.8%	15	3.9%	20	6.0%	60	6.5%	
Mastectomie partielle	12	48.0%	6	40.0%	9	45.0%	27	45.0%	
Mastectomie totale	10	40.0%	7	46.7%	6	30.0%	23	38.3%	
Mastectomie partielle puis totale	3	12.0%	2	13.3%	5	25.0%	10	16.7%	
Chirurgie finale									<0.001
Mastectomie partielle	102	48.1%	242	63.3%	161	48.2%	505	54.4%	
Mastectomie totale	110	51.9%	140	36.7%	173	51.8%	423	45.6%	

(1) P-value du test comparant mastectomie partielle versus mastectomie totale

(2) Reprise chirurgicale pour marges non saines

Tableau 20 : Modélisation de la réponse histologique pour le sous-type triple négatif

	Réponse histologique						
	Echec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	Echec/N	OR	IC 95%	Echec/N
IMC				0.50			
IMC 25 - 29.9	107/167	1					
IMC ≥ 30	79/118	1.14	(0.69-1.87)				
IMC < 24.9	69/97	1.38	(0.80-2.37)				
Stade au diagnostic				0.05			0.17
T1/T2 N0	129/207	1			1		
Autres	126/175	1.55	(1.01-2.40)		1.38	(0.87-2.18)	
Cancer inflammatoire				0.11			0.15
Non	239/363	1			1		
Oui	16/19	2.77	(0.79-9.68)		2.62	(0.71-9.69)	
Cancer multifocal				0.17			0.20
Non	211/323	1			1		
Oui	44/59	1.56	(0.83-2.92)		1.53	(0.80-2.91)	
Sous-type histologique				0.15			0.25
CCI	246/372	1			1		
Autres ⁽¹⁾	9/10	4.61	(0.58-36.79)		3.48	(0.42-29.09)	
Grade				0.03			0.03
Grade I/II	122/168	1			1		
Grade III	133/214	0.62	(0.40-0.96)		0.61	(0.39-0.95)	
ki67 (n=361)⁽²⁾				0.03			
<14%	14/15	7.96	(1.03-61.30)				
14-20 %	13/15	3.70	(0.82-16.66)				
>20%	211/331	1					
CTNA dose dense				0.002			0.001
Non	144/194	1			1		
Oui	111/188	0.50	(0.32-0.77)		0.48	(0.31-0.75)	

(1) Autres incluant 4 CLI, 1 mixte, 2 carcinomes apocrines, 1 carcinome adénoïde, 1 carcinome métaplasique, 1 carcinome médullaire

(2) Le ki67 n'est pas inclus dans le modèle multivarié de par son association avec le grade histologique. Si on l'avait retenu à la place du grade, le résultat ajusté sur les autres variables serait : OR (ki67 <14%) = 5.00 (0.63-39.74) ; OR (ki67 : 14-20%) = 2.48 (0.53 – 11.62) p-value = 0.17

Tableau 21 : Modélisation de la réponse selon RECIST pour le sous-type triple négatif

L'analyse est réalisée chez les 372 patientes traitées pour un cancer du sein de type triple négatif et pour lesquelles ont dispose d'une mesure avant et après la chimiothérapie néo-adjuvante réalisée sur le même type d'appareil.

	Réponse tumorale						
	Echec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	Echec/N	OR	IC 95%	Echec/N
IMC				0.01			0.03
IMC 25 - 29.9	25/161	1			1		
IMC ≥ 30	34/115	2.28	(1.27-4.10)		2.26	(1.20-4.25)	
IMC < 24.9	26/96	2.02	(1.09-3.76)		1.95	(1.00-3.78)	
Stade au diagnostic				0.15			0.68
T1/T2 N0	41/205	1			1		
Autres	44/167	1.43	(0.88-2.32)		1.12	(0.65-1.95)	
Cancer inflammatoire				0.003			0.005
Non	76/356	1			1		
Oui	9/16	4.74	(1.71-13.13)		5.02	(1.63-15.48)	
Cancer multifocal				0.11			0.06
Non	67/314	1			1		
Oui	18/58	1.66	(0.89-3.08)		1.90	(0.97-3.69)	
Sous-type histologique				0.05			0.40
CCI	80/362	1			1		
Autres ⁽¹⁾	5/10	3.53	(1.00-12.48)		1.89	(0.43-8.31)	
Grade				0.11			0.20
Grade I/II	44/164	1			1		
Grade III	41/208	0.67	(0.41-1.09)		0.70	(0.41-1.21)	
Ki67 (n = 352)				0.03			0.24
<14%	8/15	4.11	(1.44-11.74)		2.34	(0.74-7.45)	
14-20 %	4/15	1.31	(0.40-4.24)		0.63	(0.17-2.35)	
>20%	70/322	1			1		
CTNA dose dense				0.009			0.01
Non	55/194	1			1		
Oui	30/178	0.51	(0.31-0.85)		0.48	(0.28-0.84)	

(1) Autres incluant 4 CLI, 1 mixte, 2 carcinomes apocrines, 1 carcinome adénoïde, 1 carcinome métaplasique, 1 carcinome médullaire

Tableau 22 : Modélisation de la réponse histologique pour le sous-type HER2 positif

Les analyses sont réalisées sur les patientes ayant un cancer HER2+ pour lesquelles la réponse histologique est renseignée (n = 333).

	Réponse histologique						
	Echec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	Echec/N	OR	IC 95%	Echec/N
IMC				0.13			0.09
IMC 25 - 29.9	106/163	1] 1		
IMC ≥ 30	55/93	0.78	(0.46-1.31)				
IMC < 24.9	57/77	1.53	(0.84-2.80)		1.67	(0.92-3.03)	
Stade au diagnostic				0.05			0.046
T1/T2 N0	82/138	1			1		
Autres	136/195	1.57	(1.00-2.49)		1.63	(1.01-2.63)	
Cancer inflammatoire				0.65			
Non	206/316	1					
Oui	12/17	1.28	(0.44-3.73)				
Cancer multifocal				0.80			
Non	162/249	1					
Oui	56/84	1.07	(0.64-1.81)				
Sous type histologique				0.30			
CCI	207/319	1					
Autres ⁽¹⁾	11/14	1.98	(0.54-7.26)				
Grade (n=330)				0.25			
Grade I/II	150/222	1					
Grade III	66/108	0.75	(0.47-1.22)				
ki67 (n=315)				0.06			0.01
<14%	29/40	1.67	(0.80-3.55)] 2.04 (1.17-3.55)		
14-20 %	40/52	2.13	(1.06-4.29)				
>20%	136/223	1			1		

(1) Autres incluant 9 CLI, 1 mixte, 1 carcinome mucineux, 1 carcinome papillaire, 1 carcinome mucineux et papillaire et 1 carcinome apocrine

Tableau 23 : Modélisation de la réponse selon RECIST pour le sous-type
HER2 positif

L'analyse suivante est réalisée chez les 313 patientes traitées pour un cancer du sein de type HER2+ et pour lesquelles ont dispose d'une mesure avant et après la chimiothérapie néo-adjuvante réalisée sur le même type d'appareil.

	Réponse tumorale						
	Echec/N	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	IC 95%	Echec/N	OR	IC 95%	Echec/N
IMC				0.58			
IMC 25 - 29.9	39/159	1					
IMC ≥ 30	19/81	0.94	(0.50-1.77)				
IMC < 24.9	22/73	1.33	(0.72-2.46)				
Stade au diagnostic				0.12			0.18
T1/T2 N0	28/133	1			1		
Autres	52/180	1.52	(0.90-2.85)		1.45	(0.85-2.49)	
Cancer inflammatoire				0.38			
Non	75/299	1					
Oui	5/14	1.66	(0.54-5.11)				
Cancer multifocal				0.40			
Non	78/300	1					
Oui	2/13	0.52	(0.11-2.39)				
Sous-type histologique				0.47			
CCI	78/300	1					
Autres	2/13	1.24	(0.70-2.23)				
Grade				0.39			
Grade I/II	56/211	1					
Grade III	22/100	0.78	(0.44-1.37)				
Ki67 (DM = 3)				0.17			0.34
<14%	9/36	1.04	(0.46-2.36)		1.09	(0.48-2.49)	
14-20 %	16/47	1.62	(0.82-3.19)		1.66	(0.84-3.30)	
>20%	52/215	1			1		

Analyses de survie : sous-type triple négatif

Tableau 24 : Survie sans maladie invasive pour le sous-type de triple négatif

	pCR = non (n=255)	pCR=oui (n=127)	Total (n=382)
Survie sans maladie invasive			
Nombre d'évènement	69	4	73
Récidive loco régionale	14	0	14
Récidive métastatique	49	3	52
Second cancer invasif (hors cancer du sein)	4	1	5
Décès au 1 ^{er} évènement	2	0	2
Taux de survie sans maladie invasive			
Taux à 1 an en % (IC95%)	83.9 % (78.6-88.0)	99.1 % (94.0-99.9)	88.7 % (84.9-91.6)
Taux à 3 ans en % (IC95%)	69.0 % (62.2-75.8)	95.1 % (86.9-98.2)	77.5 % (72.0-82.0)
Taux à 5 ans en % (IC95%)	62.5 % (53.3-70.4)	95.1 % (86.9-98.2)	72.6 % (65.6-78.4)

Figure 11 : Survie sans maladie invasive selon la pCR pour le sous-type triple négatif

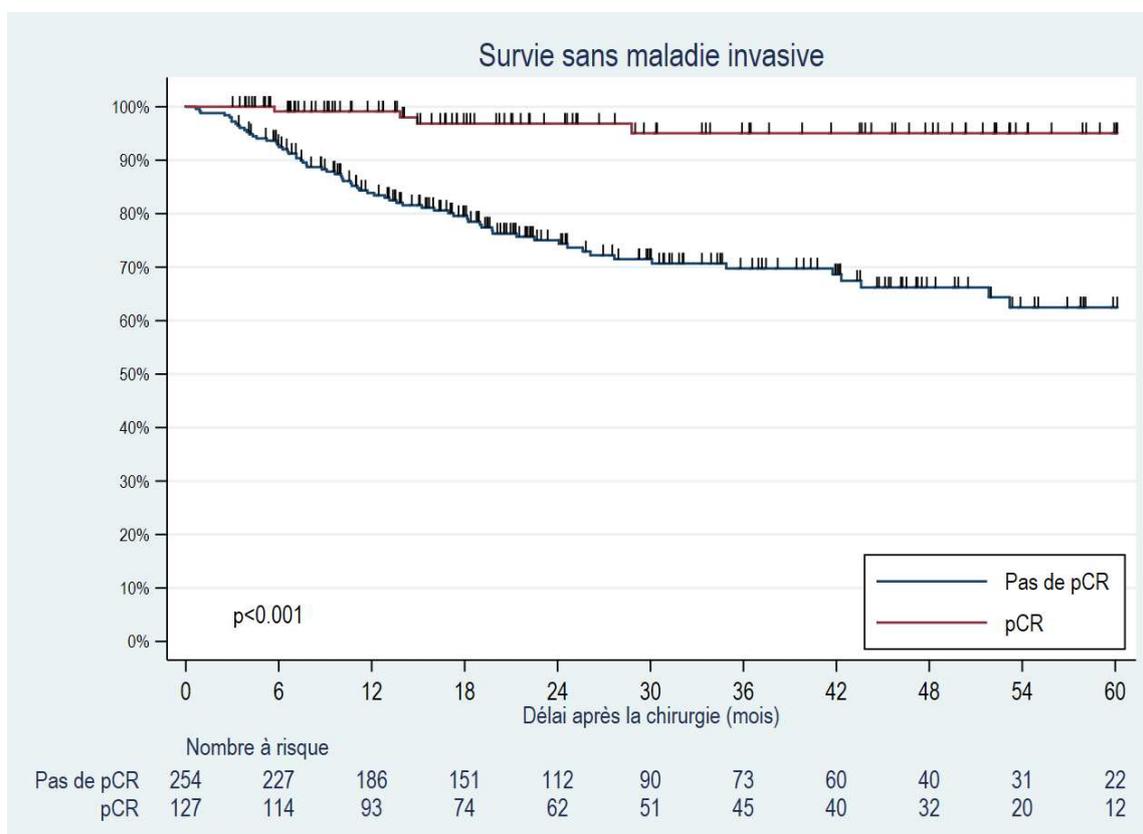


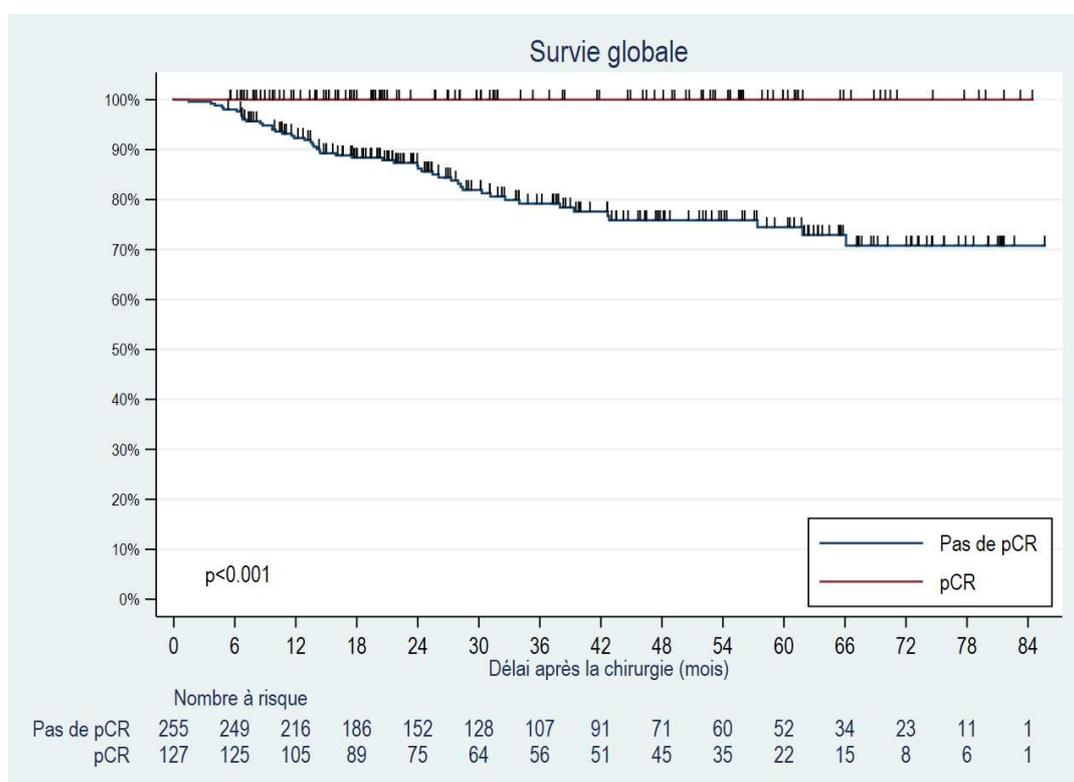
Tableau 25 : Décès des patientes avec un cancer triple négatif

Cause de décès	Pas de pCR	pCR	Population totale
Décès	50	0	50
Par cancer	44	0	44
Par toxicité	0	0	0
Autres causes	0	0	0
Causes inconnues	6	0	6

Tableau 26 : Survie globale des patientes avec un cancer triple négatif

	pCR = Non (n=255)	pCR = Oui (n=127)	Total (n=382)
Survie globale			
Nombre de décès	50	0	50
Durée de suivi médian	30.2 (1.5-85.5)	30.0 (5.4-84.2)	30.1 (1.5-85.5)
Taux de survie globale			
Taux à 1 an en % (IC95%)	92.3 % (88.2-95.0)	100%	94.8 % (92.0-96.7)
Taux à 3 ans en % (IC95%)	79.2 % (72.8-84.3)	100%	85.6 % (80.9-89.2)
Taux à 5 ans en % (IC95%)	74.5 % (67.0-80.6)	100%	82.2 % (76.6-86.6)

Figure 12 : Survie globale des patientes avec un cancer triple négatif



Analyses de survie : sous-type HER2 positif

Tableau 27 : Survie sans maladie invasive pour le sous-type HER2 positif

	pCR = Non (n=218)	pCR = Oui (n=115)	Total (n=333)
Survie sans maladie invasive			
Nombre d'évènement	24	4	28
Récidive loco régionale	4	1	5
Récidive métastatique	20	2	22
Second cancer invasif (hors cancer du sein)	0	1	1
Décès au 1 ^{er} évènement	0	0	0
Taux de survie sans maladie invasive			
Taux à 1 an en % (IC 95%)	97.1 % (93.7-98.7)	99.1 % (93.7-99.9)	97.7 % (95.4-98.9)
Taux à 3 ans en % (IC 95%)	85.6 % (78.4-90.5)	94.7 % (86.2-98.1)	88.7 % (83.6-92.4)
Taux à 5 ans en % (IC 95%)	76.5 % (76.5-86.4)	94.7 % (86.2-98.1)	83.9 % (75.3-89.7)

Figure 13 : Survie sans maladie invasive selon la pCR pour le sous-type HER2 positif

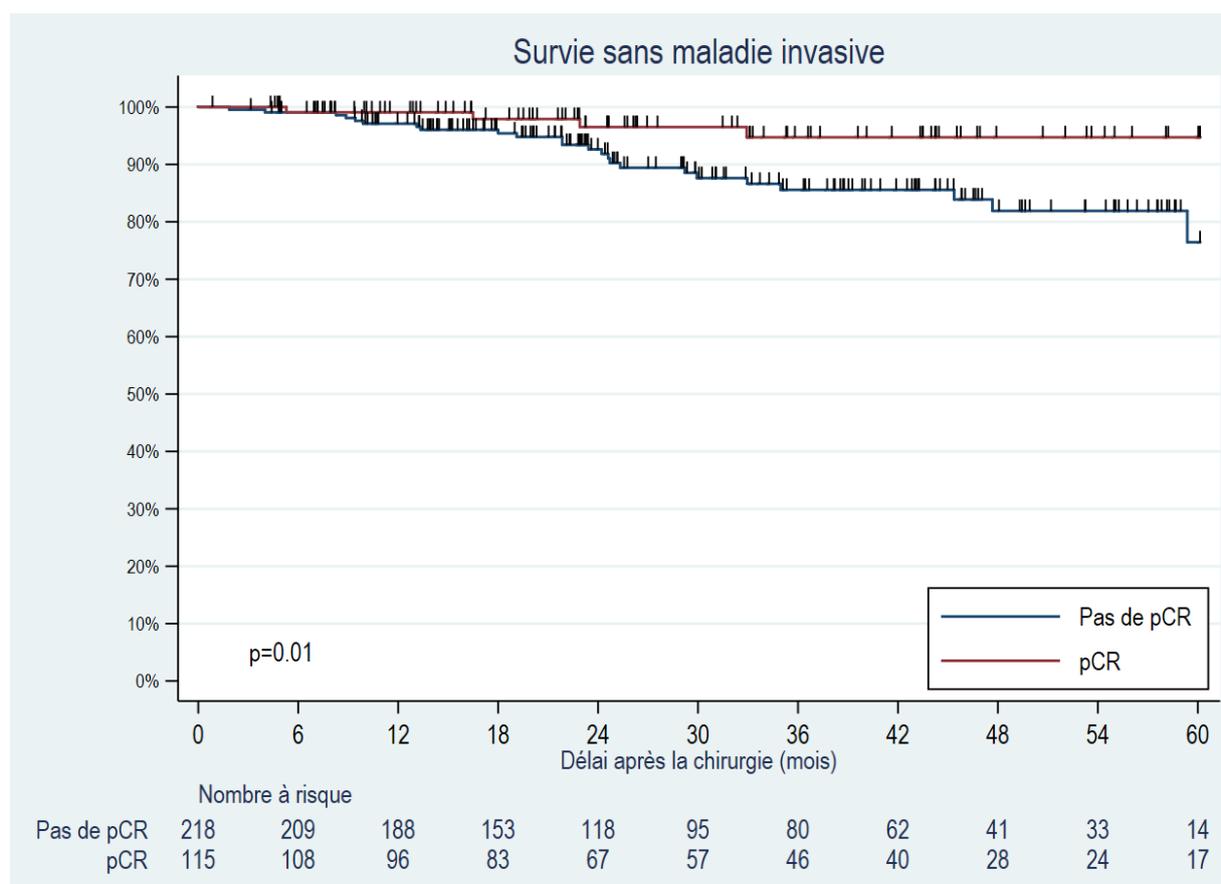


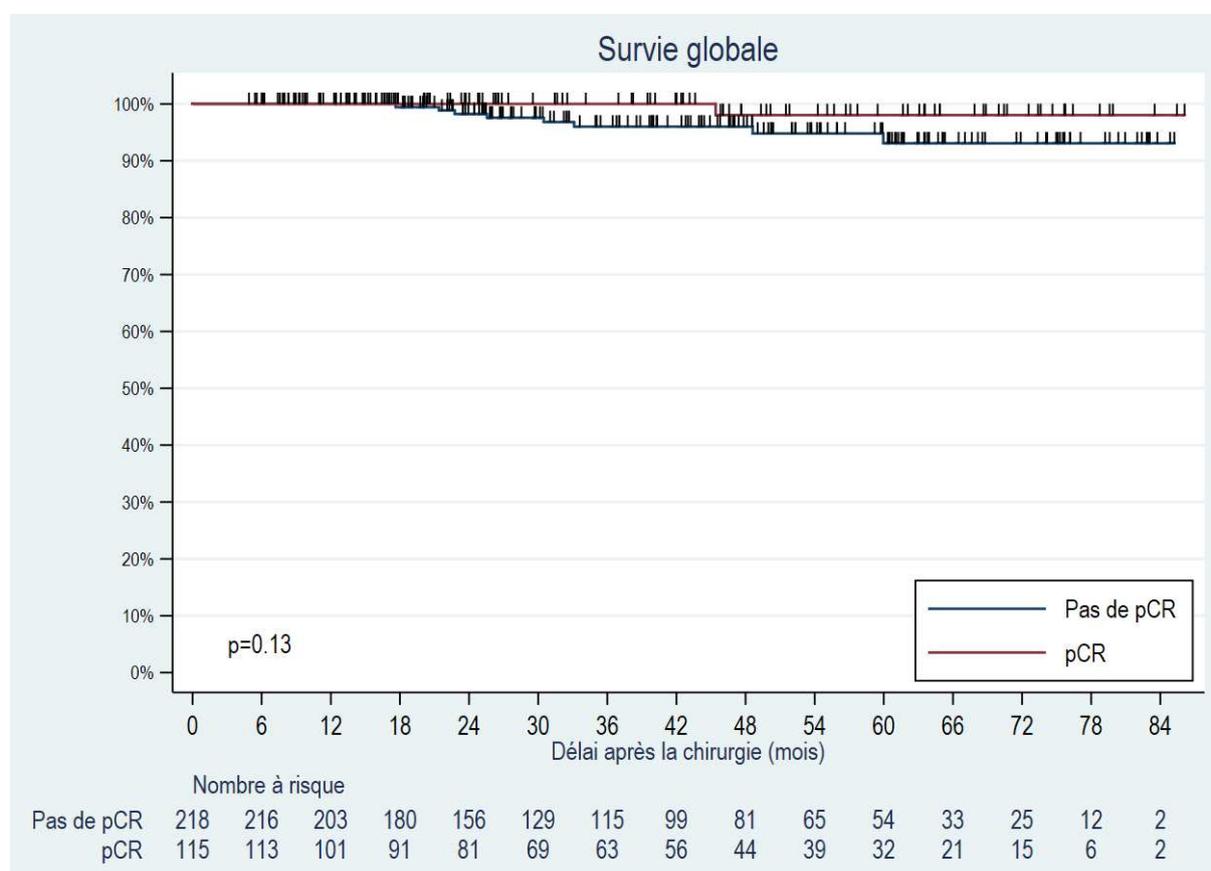
Tableau 28 : Décès des patientes avec un cancer HER2 positif

Cause de décès	Pas de pCR	pCR	Population totale
Décès	50	0	50
Par cancer	44	0	44
Par toxicité	0	0	0
Autres causes	0	0	0
Causes inconnues	6	0	6

Tableau 29 : Survie globale des patientes avec un cancer HER2 positif

	pCR = Non (n=218)	pCR = Oui (n=115)	Total (n=333)
Survie globale			
Nombre de décès	8	1	9
Durée de suivi médian	45.1 (10.8-90.3)	47.0 (11.6-93.2)	45.2 (10.8-93.2)
Taux de survie globale			
Taux à 1 an en % (IC 95%)	100%	100%	100%
Taux à 3 ans en % (IC 95%)	96.0 % (91.3-98.2)	100%	97.4 % (94.2-98.8)
Taux à 5 ans en % (IC 95%)	93.1 % (85.7-96.7)	98.0% (86.9-99.7)	94.8 % (89.7-97.4)

Figure 14 : Survie globale des patientes avec un cancer HER2 positif



Analyses de survie selon le type de chirurgie

Les analyses suivantes ont été réalisées chez les 108 patientes atteintes d'un cancer du sein luminal étant dans le groupe « mastectomie partielle si possible selon la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante » en fonction de leur chirurgie finale réalisée (MP ou MT).

Figure 15 : Survie sans maladie invasive des patientes avec un cancer luminal selon la chirurgie finale

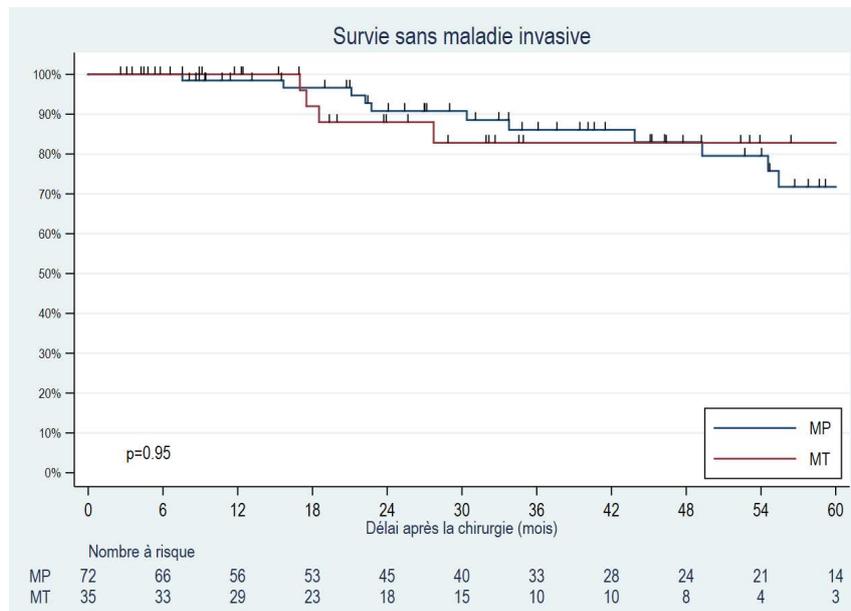
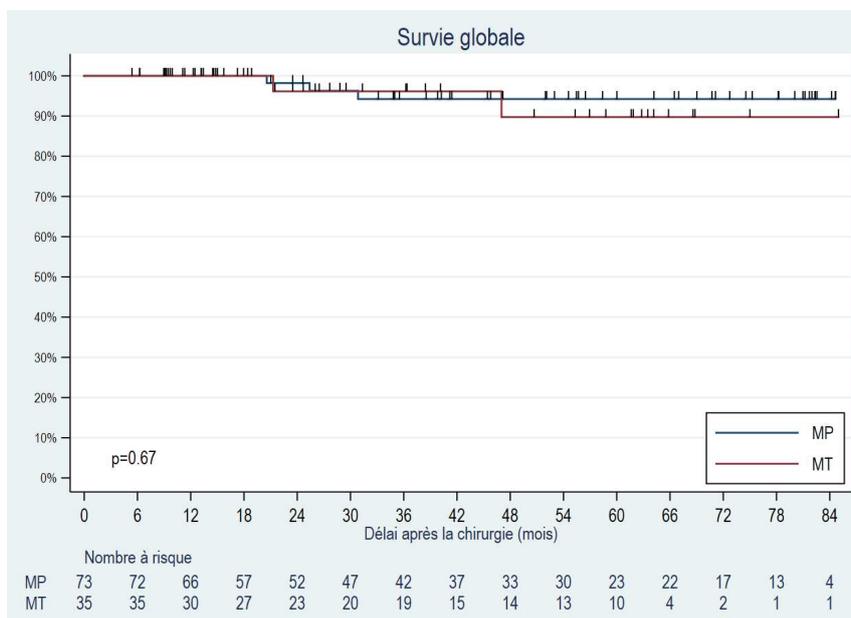


Figure 16 : Survie globale des patientes avec un cancer luminal selon la chirurgie finale



AUTEUR(E) : Nom : LEPERS

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 28 septembre 2023

Titre de la thèse : Evaluation du taux de conversion en chirurgie conservatrice chez les patientes présentant un cancer du sein RH positif HER2 négatif après chimiothérapie néoadjuvante entre 2016 et 2022 au Centre Oscar Lambret.

Thèse - Médecine - Lille - 2023

Cadre de classement : Gynécologie médicale

DES + FST/option : Gynécologie médicale, cancérologie de l'adulte

Mots-clés : chimiothérapie néoadjuvante, cancer du sein luminal, traitement chirurgical

Résumé :

Contexte : la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) est une prise en charge bien établie dont l'un des objectifs principaux est d'augmenter le taux de traitements conservateurs (MP) chez des patientes présentant un cancer du sein opérable.

Le but de cette étude est d'évaluer le taux de conversion en chirurgie conservatrice chez les patientes ne pouvant pas en bénéficier initialement dans le sous-type des tumeurs RH+HER2- (luminal). Nous avons aussi fait un état des lieux de la prise en charge chirurgicale au niveau mammaire et des réponses à la CTNA en comparaison avec les autres sous-types.

Matériel et méthodes : étude rétrospective au Centre Oscar Lambret à Lille au sein d'une cohorte de 928 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein de 2016 à 2022. Nous avons étudié, dans le groupe des patientes présentant un cancer du sein luminal, le taux de conversion du geste chirurgical (mastectomie partielle versus mastectomie totale) après CTNA, les prises en charge chirurgicales, les facteurs associés à la conversion, les taux de réponse histologiques complète (pCR), les facteurs associés à celles-ci et la survie selon la réponse à la chimiothérapie.

Résultats : inclusion de 212 patientes présentant un cancer luminal, le volume tumoral moyen en imagerie est passé de 34,3 mm à 19,3 mm soit une variation de 15 mm en moyenne après CTNA. Cela représente une réduction de taille de 44,8% en moyenne. 108 patientes n'étaient pas initialement éligibles à un traitement conservateur. Le taux de conversion en chirurgie partielle après CTNA est de 67,6%. La proportion de mastectomie partielle pour les patientes présentant un cancer luminal est de 48,1 % avec un taux de reprise pour berges non saines de 11,8 %. Notre taux global de pCR est de 3,3 % dans le groupe luminal. La plupart des patientes sont en réponse partielle (54,2%) selon les critères RECIST. Le taux de survie sans maladie invasive est de 76.2% (IC95% : 65,5 – 83,9) à 5 ans et le taux de survie globale est de 90.6 % (IC95% 83.9-94.6) à 5 ans. Notre étude retrouve une association significative entre la réponse RECIST et la survie sans maladie invasive (p=0,009) et la survie globale (p= 0,04) dans le groupe des cancers luminaux.

Conclusion : La chimiothérapie à visée de réduction tumorale entraîne une augmentation du taux de conversion en chirurgie conservatrice amenant à une majoration des possibilités de traitement par mastectomie partielle dans le sous-type RH+HER2- malgré des taux de réponse à la CTNA moins importants.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Madame le Docteur Claudia REGIS

Madame le Docteur Aurore SUFFYS

Directeur de thèse : Madame le Docteur Nawale HAJJAJI