

MARS 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Thésaurus

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS

/ Cancers de sous-type
histologique RE+/HER2-

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

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

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

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

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

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-07 en date du 18/03/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

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

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements systémiques des cancers du sein localisés - Cancers de sous-type histologique RE+/HER2- / Thésaurus, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, mars 2024.

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

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

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX.....	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
OBJECTIFS ET CIBLES.....	9
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION	10
STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE.....	10
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	11
RELECTURE NATIONALE.....	12
DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS.....	13
ORGANISATION DE L'EXPERTISE.....	13
DÉFINITIONS.....	14
QUESTION 1 : CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE : INDICATIONS, POPULATION CIBLE ET THÉRAPEUTIQUE ..	17
1.1. Préambule.....	17
1.2. Sélection bibliographique.....	19
1.2.1. Équation de recherche bibliographique.....	19
1.2.2. Critères de sélection des études.....	20
1.2.3. Résultats de la sélection bibliographique.....	20
1.3. Synthèse des données de la littérature.....	23
1.3.1. Introduction.....	23
1.3.2. Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?.....	24
1.3.3. Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?.....	59
1.3.4. Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?.....	88
1.4. Conclusions.....	99
1.4.1. Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?.....	99
1.4.2. Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?.....	102
1.4.3. Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?.....	106
1.5. Recommandations.....	108
REMERCIEMENTS.....	112
GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION	112
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	112
INSTITUT NATIONAL DU CANCER.....	112
RELECTURE NATIONALE (N = 131).....	113
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE	117
ANNEXES : CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8^E ÉDITION DE L'AJCC	119
BIBLIOGRAPHIE.....	126

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)	11
Tableau 2 : Echelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007] et [SYMMANS2017]	15
Tableau 3 : Échelle des critères du score CPS-EG pour les tumeurs RH+/HER2- [MITTENDORF2011]	15
Tableau 4 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse	21
Tableau 5 : Liste et caractéristiques des 15 essais cliniques éligibles et fournissant des données individuelles sélectionnés dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]	26
Tableau 6 : Indicateurs de récurrence et de survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans la population générale (<i>i.e.</i> tous sous-types confondus) dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]	28
Tableau 7 : Indicateurs de récurrence et de survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction du type de régime contrôle comparé au régime avec anthracycline dans la population générale (<i>i.e.</i> tous sous-types confondus) dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]	29
Tableau 8 : Risque de récurrence des patientes atteintes de cancer du sein par groupe de statut RE, en fonction du régime avec ou sans anthracycline dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]	30
Tableau 9 : Ratio des taux de survie sans maladie (RFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de cancer du sein de stade pT1 allant jusqu'à pT4 pour certaines et pN+ ou pN0 à haut risque clinique en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans l'étude de Ding <i>et al.</i> [DING2018]	31
Tableau 10 : Ratio des taux de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de cancer du sein précoce en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans l'étude de De Gregorio <i>et al.</i> [GREGORIO2022]	34
Tableau 11 : Survie sans maladie (DFS), survie globale (OS) et survie sans maladie à distance (DDFS) des patientes atteintes de cancer du sein précoce en fonction de l'ajout ou non de cyclophosphamide au régime de CTA dans l'étude de Yuan <i>et al.</i> [YUAN2023]	36
Tableau 12 : Survie sans maladie (DFS) et survie globale (OS) des patientes atteintes de cancers du sein localisés selon le type de schéma de CT, à intervalle standard ou à dose dense, dans l'étude Del Mastro <i>et al.</i> [DELMASTRO2022]	40
Tableau 13 : Taux de pCR (ypT0/is ypN0) en fonction du sous-type histologique, grade histologique ou traitement reçu dans la méta-analyse de Cortazar <i>et al.</i> [CORTAZAR2014]	42
Tableau 14 : Évaluation de la réponse histologique post-CTNA par le score RCB : taux de réponse en fonction du sous-type histologique dans la méta-analyse de Yau <i>et al.</i> [YAU2022]	43
Tableau 15 : Taux de pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Boughey <i>et al.</i> [BOUGHEY2014]	44
Tableau 16 : Association entre la pCR et la survie globale (OS) ou sans événement (EFS), en fonction du sous-type histologique et du grade histologie dans la méta-analyse de Cortazar <i>et al.</i> [CORTAZAR2014]	47
Tableau 17 : Taux de survie spécifique au cancer du sein (BCSS) et globale (OS) à 5 ans des patientes ayant ou non atteint une pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Boughey <i>et al.</i> [BOUGHEY2017] ...	49
Tableau 18 : Taux de pCR et de décès ou progression des patientes ayant ou non atteint une pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Crosbie <i>et al.</i> [CROSBIE2023]	50
Tableau 19 : Taux des indicateurs de survie sans maladie (DFS), survie sans maladie à distance (DDFS) et survie globale (OS) en fonction du traitement de chimiothérapie (essai clinique NEST) études de Fisher <i>et al.</i> et Wolmark <i>et al.</i> [FISHER1998, WOLMARK2001]	52

Tableau 20 : Ratio des taux de survie sans rechute (RFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- en fonction du traitement par chimiothérapie néoadjuvante vs adjuvante dans l'étude rétrospective de Zhang <i>et al.</i> [ZHANG2023].....	53
Tableau 21 : Différents taux de réponse cliniques mesurés en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante dans l'étude rétrospective de Kim <i>et al.</i> [KIM2020]	55
Tableau 22 : Différents taux de réponse histologiques et cliniques mesurés et de survie à 5 ans en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante dans l'étude rétrospective de Gwark <i>et al.</i> [GWARK2021].....	55
Tableau 23 : Différents taux de réponses cliniques mammaires mesurés et taux de pCR en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormono-chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude de Yu <i>et al.</i> [YU2019]	59
Tableau 24 : Taux de pCR, de chirurgie conservatrice finale et de reprise chirurgicale en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Boughey <i>et al.</i> [BOUGHEY2014]	61
Tableau 25 : Taux de pCR et de chirurgie conservatrice en fonction du sous-type biologique dans l'étude de Straver <i>et al.</i> [STRAVER2010]	61
Tableau 26 : Taux de pCR axillaire en fonction du sous-type histologique associés à leur taux spécifique d'hétérogénéité interétudes dans la méta-analyse groupée de Samiei <i>et al.</i> [SAMIEI2021].....	63
Tableau 27 : Taux de réponse histologique ganglionnaire complète des tumeurs RH+/HER2- dans la méta-analyse de Samiei <i>et al.</i> [SAMIEI2021].....	65
Tableau 28 : Taux de réponse histologique ganglionnaire complète et atteinte ganglionnaire résiduelle selon le sous-type tumoral ; survie spécifique au cancer du sein (BCSS) et survie globale (OS) en fonction des caractéristiques d'atteinte ganglionnaire des tumeurs tous sous-types confondus dans les études de Boughey <i>et al.</i> [BOUGHEY2014, BOUGHEY2017].....	66
Tableau 29 : Ratio de prévalence de réponses histologiques complètes, selon la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire, pour les tumeurs RH+/HER2 de l'étude Zeidman <i>et al.</i> [ZEIDMAN2020].....	67
Tableau 30 : Taux de pCR et hazard ratios des indicateurs de survie par sous-groupe de différenciation tumorale dans la méta-analyse de Cortazar <i>et al.</i> [CORTAZAR2014]	70
Tableau 31 : Taux de pCR axillaire et de réduction tumorale à visée de recours à la chirurgie conservatrice comparés en fonction du statut des récepteurs à la progestérone des tumeurs HER2- dans l'étude de Petruolo <i>et al.</i> [PETRUOLO2017]	75
Tableau 32 : Taux de pCR et ratios de survie sans maladie (DFS), sans maladie distante (DDFS) et globale (OS) (en analyse multivariée) comparés en fonction du statut des récepteurs hormonaux des tumeurs HER2- précoces dans l'étude de Villegas <i>et al.</i> [VILLEGAS2021]	75
Tableau 33 : Taux de pCR de la cohorte générale et des tumeurs RE+ ou RE- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Tang <i>et al.</i> [TANG2022]	76
Tableau 34 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) à 3 ans fonction du statut HER2 dans l'étude de De Nonneville <i>et al.</i> [DENONNEVILLE2022]	77
Tableau 35 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Miglietta <i>et al.</i> [MIGLIETTA2022]	78
Tableau 36 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) et globale (OS) à 3 ans de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Shao <i>et al.</i> [SHAO2022]	79
Tableau 37 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans rechute (RFS) et globale (OS) à 5 ans de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Li, Yu <i>et al.</i> [LI-YU2023].....	80
Tableau 38 : Taux de pCR, de pCR mammaire et axillaire de la cohorte générale et taux de pCR des tumeurs RH+ ou RH en fonction du statut HER2 dans l'étude de Shi <i>et al.</i> [SHI2023]	81

Tableau 39 : Taux de pCR (ypT0 ypN0) et Hazard Ratios associés par tranche d'âge, pour la cohorte générale et pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- dans l'étude de <i>Von Waldenfels et al.</i> [VONWALDENFELS2018]	82
Tableau 40 : Taux de pCR (ypT0/is ypN0) et hazard ratios associés aux indicateurs de survie par tranche d'âge, pour la cohorte générale et pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- dans l'étude de <i>Cabrera et al.</i> [CABRERA2020]	84
Tableau 41 : Taux de pCR et de survie sans maladie (DFS) et globale (OS) en : fonction du schéma de CTNA séquentiel (AC-T) ou simultané (TAC) dans l'étude de <i>Vriens et al.</i> [VRIENS2017]	91
Tableau 42 : Taux de pCR, d'effets indésirables et ratios de survie sans maladie invasive (iDFS), sans évènement (EFS) et sans maladie (DFS) en fonction du type de taxane utilisé dans le régime de CTNA dans les études de <i>Untch et al.</i> [UNTCH2016, UNTCH2019]	95

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACy : anthracyclines

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

ARFS : survie sans rechute axillaire (*axillary relapse free survival*)

AUC : aire sous la courbe

BC-EFS : survie sans évènement lié au cancer du sein (*breast cancer event free survival*)

BCS/BCT : traitement chirurgical conservateur mammaire (*breast conserving surgery/treatment*)

BCSS : survie spécifique au cancer du sein (*breast cancer specific survival*)

CCS : chirurgie conservatrice du sein

CPS-EG : *Clinical Pathologic Score – Estrogen Grade*

CT : chimiothérapie

CTA : chimiothérapie adjuvante

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

DDFS : survie sans maladie à distance (*distant disease free survival*)

DFS : survie sans maladie (*disease free survival*)

DP/DRFS : progression à distance/survie sans rechute à distance (*distant progression/distant relapse free survival*)

EFS : survie sans évènement (*event free survival*)

EI : effet indésirable

HER2 : human epidermal growth factor 2 (ou ErbB2)

HR : *hazard ratio*

HT : hormonothérapie adjuvante

HTNA : hormonothérapie néoadjuvante

iBCFS : survie sans cancer du sein invasif (*invasive breast cancer free survival*)

iDFS : survie sans maladie invasive (*invasive disease free survival*)

INCa : institut national du cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITT : intention de traiter

NP : niveau de preuve

OR : *odds ratio*

OS : survie globale (*overall survival*)

pCR : réponse pathologique (ou histologique) complète

PFS : survie sans progression (*progression free survival*)

PR : ratio de prévalence (*prevalence ratio*)

Ptes : patientes

q : *quaque* - chaque, tous les

RCB : *residual cancer burden*

RE : récepteurs aux œstrogènes

RH : récepteurs hormonaux

RFS : survie sans rechute (*relapse free survival*)

RP : récepteur à la progestérone

RR : risque relatif

SFO : suppression de la fonction ovarienne

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

Tax : taxanes

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

OBJECTIFS ET CIBLES

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

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

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles chez qui est diagnostiqué un cancer du sein localisé de sous-type histologique RE+/HER2-.

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

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

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

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

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre à la question clinique. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2013 et mai 2023 (dates précisées dans la partie décrivant la sélection bibliographique). Deux recherches complémentaires ont été réalisées suite à l'ajout d'une partie sur les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante et d'une partie sur l'impact sur la réponse clinique et sur les indicateurs de survie de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes âgées pour les cancers de sous-types RE+/HER2, à partir de deux équations dédiées, sur la période 01/01/2018-22/09/2023. Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études in vitro, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail. La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE

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

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

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1).

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

Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

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

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

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

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par les traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type RE+/HER2-. Le groupe de travail intègre également un représentant des dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC) ainsi que des représentantes de

patientes atteintes de cancers du sein issues des associations Patients en réseau - Mon réseau cancer du sein et La Ligue contre le cancer.

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

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

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

RELECTURE NATIONALE

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

Cette étape de relecture nationale a permis de :

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

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

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

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

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

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

DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁶. La Commission des expertises a rendu un avis motivé au président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTÉ⁷.

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

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la Direction des Recommandations et du Médicament. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations. Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

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

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

⁶ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

⁷ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

DÉFINITIONS

Cancer du sein localisé ou « localement avancé » :

Tumeurs de stade pronostique I à III, au moment du diagnostic initial, selon la 8^e édition de la classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) pouvant inclure les situations d'envahissement locorégional mais excluant les carcinomes *in situ* (Tis) et les situations récurrentes ou métastatiques (stade IV) (Annexe 1).

Cancer du sein localement avancé et inopérable :

Tumeurs de stade III incluant les tumeurs de taille T4 et les envahissements ganglionnaires massifs, ne permettant pas une résection chirurgicale curative d'emblée, ou contre-indiquant une telle approche (e.g. stade T4d).

Sous-type RE+/HER2- :

Dans cette synthèse sont définies comme tumeurs RE+/HER2- les tumeurs répondant aux critères :

- du statut de récepteurs aux œstrogènes considéré positif si RE \geq 10 % des cellules marquées quelle que soit l'intensité ;
- du statut HER2 considéré négatif si HER2 score 0 en immunohistochimie ou HER2 faible (1+ et 2+ en immunohistochimie non amplifié en hybridation *in situ*).

Curage axillaire (reprise des définitions utilisées dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques INCa-SFSPM – « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques » - juin 2022)

Depuis le début des années 1990, Veronesi *et al.* ont démontré que l'atteinte des 2^e et 3^e étages de Berg sans atteinte du 1^{er} étage était rare (1,2 % pour le 2^e étage, et 0,1 % pour le 3^e étage), confirmant ainsi la diffusion métastatique de proche en proche décrite par Berg [VERONESI1990] (NP4). Ainsi, le groupe de travail précise que le curage axillaire (CA) correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des 2 premiers étages de Berg. Les repères anatomiques sont le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dentelé et son nerf thoracique long en dedans, le muscle grand dorsal en dehors et le muscle petit pectoral en haut et en dedans, en respectant la veine axillaire, le pédicule du grand dorsal et le nerf du grand dentelé.

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

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

Parallèlement, il est important de quantifier la taille résiduelle histologique de la tumeur. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle « *Residual Cancer Burden* » (RCB) qui est la plus fréquemment recommandée au niveau international [SYMMANS2007, SYMMANS2017].

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

Tableau 2 : Echelle Residual Cancer Burden (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007] et [SYMMANS2017]

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

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

Par ailleurs, il existe une échelle spécifique pour les tumeurs RE+/HER2- : le *Clinical Pathologic Score – Estrogen Grade* (CPS-EG) qui inclut le stade clinique prétraitement, le stade pathologique post-traitement, le statut du RE prétraitement et le grade nucléaire prétraitement [MITTENDORF2011].

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

Tableau 3 : Échelle des critères du score CPS-EG pour les tumeurs RH+/HER2- [MITTENDORF2011]

Stade clinique	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
Points au score	0	0	1	1	2	2
Stade pathologique						
	0/I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
Points au score	0	1	1	1	1	2
Marqueur tumoral						
	RE négatif			Grade nucléaire 3 (*)		
Points au score	1			1		

(*) Correspond au 2e item du grade histopronostique d'Elston-Ellis.

Enfin, le groupe de travail rappelle les travaux récents publiés par *Litton et al*, consacrés à l'identification des critères d'évaluation (efficacité) à utiliser dans les essais cliniques concernant les traitements systémiques néoadjuvants dans les cancers du sein et à leur définition standardisée (*Neoadjuvant Standardized Definitions for Efficacy End Points- NeoSTEEP*).

Les auteurs retiennent comme premier critère de jugement la pCR définie ypT0/Tis YpN0 (classification AJCC). Le RCB est proposé comme un second critère de jugement possible. D'autres critères complémentaires sont à sélectionner en fonction notamment des caractéristiques cliniques et biologiques de la tumeur. [LITTON2023].

QUESTION 1 : CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE : INDICATIONS, POPULATION CIBLE ET THÉRAPEUTIQUE

1.1. Préambule

Afin de ne pas alourdir le texte, nous avons généralisé l'emploi du genre féminin à l'ensemble du document pour désigner aussi bien les patientes que les patients atteints de cancer du sein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le répertoire des spécialités de l'ANSM contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁸ ou sur le site de l'EMA⁹.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM¹⁰.

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

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux dont plusieurs pouvant intervenir dans les traitements systémiques des cancers du sein (chimiothérapies orales conventionnelles, hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, inhibiteurs de CDK4 et 6, inhibiteurs de PARP). Ces référentiels, à destination des professionnels de santé, sont disponibles sur le site e-cancer.fr (rubrique « médicaments » : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>)¹¹.

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

⁸ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

¹⁰ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant :

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

¹¹ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

1.2. Sélection bibliographique

1.2.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période 01/01/2013-09/05/2023, avec l'équation de recherche première présentée ci-dessous :

((cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumeur[ti] OR tumeurs[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HER2 negative"[tiab] OR "ERBB2 negative"[tiab]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) AND ("neoadjuvant"[ti] OR "neo-adjuvant"[ti] OR "preoperati*" [ti] OR "pre-operati*" [ti] OR "NACT"[ti]) OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2013/01/01:2023/05/09[dp])

À l'issue de la première réunion du groupe de travail et à sa demande, l'ajout d'une partie spécifique aux bénéfiques de la chimiothérapie adjuvante sur les cancers de sous-types RE+/HER2- a nécessité une équation supplémentaire dédiée, sur la période 01/01/2018-22/09/2023, présentée ci-dessous :

(cancer[ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumeur[ti] OR tumeurs[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti] OR "breast neoplasms"[MeSH Terms]) AND ("HER2 negative"[ti] OR "ERBB2 negative"[ti]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND (chemotherap*[tiab]) NOT (metastatic[tiab]) AND ("English"[la] OR "French"[la]) AND 2018/01/01:2023/09/22[dp]

À l'issue de la première réunion du groupe de travail et à sa demande, l'ajout d'une partie spécifique à l'impact sur la réponse clinique et sur les indicateurs de survie de la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) chez les patientes âgées atteintes de tumeurs RE+/HER2- a nécessité une équation supplémentaire dédiée, sur la période 01/01/2018-20/09/2023, présentée ci-dessous :

(cancer [ti] OR cancers[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumeur[ti] OR tumeurs[ti] OR neoplas*[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti]) AND (breast[ti] OR mammary[ti]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("HR positive"[tiab] OR "hormone receptor positive"[tiab] OR "hormonereceptor positive"[tiab] OR "hormone-receptor positive"[tiab] OR "hormonosensitive"[tiab] OR "hormono sensitive"[tiab] OR "hormono-sensitive"[tiab] OR "hormone sensitive"[tiab] OR "hormonesensitive"[tiab] OR "hormone-sensitive"[tiab] OR "ER positive"[tiab] OR "estrogen receptor positive"[tiab] OR "oestrogen receptor positive"[tiab] OR "progesterone receptor positive"[tiab]) AND ((systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR

pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) **AND** ("neoadjuvant"[ti] OR "neo-adjutant"[ti] OR "preoperati*"[ti] OR "pre-operati*"[ti] OR "NACT"[ti] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) **AND** ("older"[tiab] OR "elderly"[tiab] OR "old age"[tiab] OR "older women"[tiab] OR "older woman"[tiab] OR "aged 70"[tiab]) **AND** ("English"[la] OR "French"[la]) **AND** 2013/01/01:2023/09/20[dp]

Enfin, concernant les études traitant des bénéfiques de la chimiothérapie adjuvante, le groupe de travail a souhaité retenir les données disponibles de ces 10 dernières années (les méta-analyses antérieures ne figurant donc pas dans ce thésaurus).

1.2.2. Critères de sélection des études

Population : patientes adultes atteintes de cancers du sein localisés (de stade clinique pronostique I à III selon la 8^e classification TNM de l'AJCC) de sous-type histologique RE+/HER2- ; n≥100.

Types de traitements concernés : chimiothérapie (ou chimiothérapie et hormonothérapie) néoadjuvante seule ou associée à une chimiothérapie adjuvante, et/ou suivie d'une hormonothérapie adjuvante. Lors de la sélection des résultats issus de l'équation dédiée à la chimiothérapie adjuvante c'est le critère de traitement « chimiothérapie adjuvante » qui a été retenu.

Types d'études retenues : revues systématiques, essais randomisés contrôlés, méta-analyses, études prospectives ou rétrospectives.

Critères de jugement retenus : réponse histologique complète (pCR) globale (mammaire et ganglionnaire), pCR mammaire, pCR ganglionnaire, taux de réponse tumorale à la CTNA, facteurs pronostiques, survie (globale, sans progression, survie sans rechute à distance), taux de recours à différentes techniques de chirurgie du sein et du creux axillaire.

1.2.3. Résultats de la sélection bibliographique

La première équation de recherche principale a permis d'obtenir 261 références dont 202 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé.

L'équation dédiée à la chimiothérapie adjuvante a permis d'obtenir 139 références dont 128 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé.

L'équation dédiée à la chimiothérapie néoadjuvante chez les femmes âgées a permis d'obtenir 41 références dont 33 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Pathologies non retenues : cancer du sein métastatique, cancer du sein *in situ*, cancer du sein inflammatoire, cancer du sein HER2+, cancer du sein triple négatif ;
- Période : date de l'étude hors du cadre temporel défini pour la recherche (10 ans pour la méthodologie habituelle, 5 ans pour l'équation dédiée à la chimiothérapie adjuvante sur

accord du groupe de travail), essais et études récapitulés par des études plus récentes incluses dans la sélection ;

- Population : études avec un effectif insuffisant ($n < 100$) (sauf exception dans les cas de littérature trop insuffisante) ;
- Types d'études : faible robustesse, cas cliniques, revues non systématiques de la littérature ;
- Critères de jugement non retenus : étude ne portant pas sur l'utilisation des traitements par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante pour l'équation dédiée, études ne concernant qu'un aspect technologique mais n'analysant pas l'impact du traitement concerné sur la maladie.

Par la suite, après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères : 23 références ont été exclues pour l'équation principale, 6 références ont été exclues pour l'équation dédiée à la chimiothérapie adjuvante, 3 références ont été exclues pour l'équation dédiée à la chimiothérapie néoadjuvante chez les femmes âgées.

Par ailleurs, 11 références supplémentaires ont été intégrées, principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés et de propositions des coordinateurs scientifiques et du groupe de travail.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a donc permis de retenir au final 57 références, dont certaines citées à plusieurs reprises soit 82 citations. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces références.

Tableau 4 : Tableau des références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse

Critères/sous-types évalués	Nombre d'études	Identifiant des études (1er auteur année)
Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?		
Bénéfices de la chimiothérapie adjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-	9	[EBCTCG2023, DING2018, BLUM2017, GREGORIO2022, LIU2022, YUAN2023, GRAY2019, CONTE2020]
Chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines	5	[EBCTCG2023, DING2018, BLUM2017, GREGORIO2022, LIU2022]
Chimiothérapie adjuvante à base de cyclophosphamide	1	[YUAN2023]
Chimiothérapie adjuvante en dose dense	3	[GRAY2019, CONTE2020, DELMASTRO2020]
Bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-	15	[CORTAZAR2014, YAU2022, BOUGHEY2014, EARL2014, LOBEFARO2020, OMRANIPOUR2020, BATTISTI2019, HOUVENAEGHEL2022, TORRISI2021, CORTAZAR2014, YAU2022, BOUGHEY2017, ANGELUCCI2013, CROSBIE2023, WEISS2018]
Évaluation de la réponse clinique à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-	9	[CORTAZAR2014, YAU2022, BOUGHEY2014, EARL2014, LOBEFARO2020,

		OMRANIPOUR2020, BATTISTI2019, HOUVENAEGHEL2022, TORRISI2021]
Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les indicateurs de survie des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-	6	[CORTAZAR2014, YAU2022, BOUGHEY2017, ANGELUCCI2013, CROSBIE2023, WEISS2018]
Intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante seule comparée à la chimiothérapie adjuvante	4	[FISHER1998, WOLMARK2001, ZHANG2023, ZEIDMAN2020]
Intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante versus d'autres traitements	7	[KIM2020, GWARK2021, ZHANG2021, COTTU2018, DELALOGÉ2022, PRAT2019, YU2019]
Chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> hormonothérapie néoadjuvante	3	[KIM2020, GWARK2021, ZHANG2021]
Chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> hormonothérapie néoadjuvante associée à un inhibiteur de CDK4/6	3	[COTTU2018, DELALOGÉ2022, PRAT2019]
Chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> hormono-chimiothérapie néoadjuvante	1	[YU2019]
Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?		
Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le traitement chirurgical des tumeurs RE+/HER2-	7	[BOUGHEY2014, STRAVER2010, PETRUOLO2017, TORRISI2021, SAMIEI2021, MAMTANI2016, HOUVENAEGHEL2022]
Recours à la chirurgie conservatrice du sein	4	[BOUGHEY2014, STRAVER2010, PETRUOLO2017, TORRISI2021]
Traitement du creux axillaire	4	[SAMIEI2021, BOUGHEY2014, MAMTANI2016, HOUVENAEGHEL2022]
Impact de la chimiothérapie néoadjuvante selon différents critères	26	[YAU2022, SAMIEI2021, BOUGHEY2014, BOUGHEY2017, GWARK2021, LOBEFARO2020, OMRANIPOUR2020, ZEIDMAN2020, DENONNEVILLE2021, ZHANG2021, VILLEGAS2021, SHAO2022, TANG2022, CORTAZAR2014, EARL2014, CROSBIE2023, PETRUOLO2017, ZHANG2021, MIGLIETTA2022, LI-YU2023, SHI2023, VONWALDENFELS2018, CABRERA2020, MILLER2023, VERDIAL2022, ZHANG2023, YU2019]
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le statut ganglionnaire	13	[SAMIEI2021, YAU2022, BOUGHEY2014, BOUGHEY2017, GWARK2021, ZEIDMAN2020, DENONNEVILLE2022, SHAO2022, OMRANIPOUR2020, TANG2022, ZHANG2021, VILLEGAS2021, LOBEFARO2020]
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le grade de différenciation tumorale	9	[CORTAZAR2014, YAU2022, EARL2014, DENONNEVILLE2022, CROSBIE2023, PETRUOLO2017, TANG2022, ZEIDMAN2020, ZHANG2021]
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs des tumeurs	2	[PETRUOLO2017, VILLEGAS2021]

HER2- à taux de récepteurs hormonaux fortement positif		
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs à faible expression d'HER2 dites « HER2 low »	6	[TANG2022, DENONNEVILLE2022, MIGLIETTA2022, SHAO2022, LI-YU2023, SHI2023]
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie chez les patientes âgées	6	[VONWALDENFELS2018, CABRERA2020, MILLER2023, VERDIAL2022, ZHANG2021, ZHANG2023]
Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie selon le statut ménopausique des patientes	4	[YU2019, TANG2022, CROSBIE2023, ZHANG2021]
Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?		
Concernant la modification du schéma d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante	7	[TORRISI2021, DREZDE2020, LOBEFARO2020, VRIENS2017, EARL2014, VONMINCKVITZ2013, RIGTER2013]
Schéma dose dense en situation néoadjuvante	2	[TORRISI2021, DREZDE2020]
Augmentation du nombre de cycles en situation néoadjuvante	1	[LOBEFARO2020]
Administration séquentielle vs concomitante	2	[VRIENS2017, EARL2014]
Schéma de chimiothérapie néoadjuvante dit « réponse guidée »	2	[VONMINCKVITZ2013, RIGTER2013]
Concernant la modification de la composition du régime de la chimiothérapie néoadjuvante	8	[LIU2021, UNTCH2016, UNTCH2019, GIANNI2018, EARL2014, DELMASTRO2020, VONMINCKVITZ2013, IWASE2020]
nab-paclitaxel <i>versus</i> paclitaxel dans les tumeurs RE+/HER2-	4	[LIU2021, UNTCH2016, UNTCH2019, GIANNI2018]
Ajout de médicaments complémentaires au régime de chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-	4	[EARL2014, DELMASTRO2020, VONMINCKVITZ2013, IWASE2020]

1.3. Synthèse des données de la littérature

1.3.1. Introduction

La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) est un traitement systémique préopératoire faisant partie des stratégies thérapeutiques utilisées pour traiter les cancers du sein. Dans cette synthèse, il est question de sa place dans le traitement des tumeurs localisées de sous-type histologique à récepteurs à œstrogènes positifs (RE+) et statut HER2 négatif (HER2-).

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

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

C'est pourquoi la partie 1 de cette synthèse consacre une rubrique aux bénéfices de la chimiothérapie adjuvante.

La CTNA a pour objectif initial de réduire le volume tumoral afin de rendre opérables des tumeurs primitives considérées inopérables d'emblée, mais aussi de permettre le recours aux techniques de chirurgie conservatrices du sein pour des patientes chez qui une mastectomie était initialement indiquée.

Le faible nombre de données disponible dans la littérature sur l'évaluation de la réponse clinique des tumeurs RE+/HER2- à la CTNA était déjà évoqué dans les recommandations INCa - SFSPM 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques – Partie 2 - Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néoadjuvante à but de réduction tumorale ». Cette faible quantité de données n'a pas permis jusqu'alors l'établissement de recommandations dédiées à ce sous-type tumoral. Ces constatations sont partagées par *Torrìsi et al.* dans leur revue de la littérature sur la question [TORRISI2021].

Cette synthèse s'articule en 3 grandes parties :

1. Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?

- a. Bénéfices de la chimiothérapie adjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-
- b. Bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-
- c. Intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante seule comparée à la chimiothérapie adjuvante
- d. Intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante *versus* d'autres traitements

2. Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?

- a. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le traitement chirurgical des tumeurs RE+/HER2-
- b. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante selon différents critères

3. Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?

- a. Concernant la modification du schéma d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante
- b. Concernant la modification de la composition du régime de la chimiothérapie néoadjuvante

En début de chaque partie concernée sont rappelés, en encadré, les éléments pertinents pour la question traitée issus des recommandations INCa – SFSPM 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques » faisant notamment référence à la « Partie 2 - Chapitre 4 : En cas de chimiothérapie néoadjuvante à but de réduction tumorale ».

1.3.2. Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?

Le groupe de travail rappelle que l'indication première de chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localisés RE+/HER2- est dépendante du critère d'opérabilité de la tumeur primitive concernée. Le but de la chimiothérapie néoadjuvante est, dans cette indication, notamment la réduction tumorale en vue d'un traitement chirurgical.

Si la tumeur est évaluée comme opérable d'emblée, l'indication de chimiothérapie néoadjuvante, dépendante des préférences de la patiente, aura pour but d'augmenter les chances de recours à un traitement chirurgical conservateur et d'évaluer la réponse histologique de façon à préciser le risque de récurrence à long terme.

1.3.2.1. Impact de la chimiothérapie adjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-
1.3.2.1.1. Chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines

Dans cette partie sont analysées 4 méta-analyses groupées et 1 essai clinique randomisé de phase III : [EBCTCG2023, DING2018, BLUM2017, GREGORIO2022, LIU2022].

Méta-analyses :

La méta-analyse d'essais randomisés de l'EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*) avait plusieurs objectifs dont ceux de comparer : les effets de régimes de CTA à base de taxanes contenant des anthracyclines (toujours associées au cyclophosphamide) *versus* sans anthracyclines ; les effets de régimes de CTA à base d'anthracyclines (toujours associées au cyclophosphamide) avec taxanes *versus* sans.

Après une recherche systématique, les auteurs ont identifié un total de 86 essais cliniques, dont 28 comparant des régimes à base de taxanes avec anthracyclines *versus* sans. Parmi ces 28 essais, 15 étaient éligibles et fournissaient les données des patientes de manière individuelle (cf. liste dans le tableau 5 ci-dessous). Les objectifs primaires de la méta-analyse étaient l'évaluation de la récurrence (à distance, locorégionale ou contralatérale), de la mortalité liée au cancer du sein, des décès sans récurrence et des décès toutes causes confondues. **Cette analyse a été menée sur des cancers du sein tous sous-types confondus, ce qui constitue une limite importante à l'interprétation des résultats sur l'impact de la CTA sur les tumeurs RE+/HER2-.**

Méta-analyse groupée des données individuelles issues des 15 essais sélectionnés pour comparaison de l'ajout d'anthracyclines au régime de CTA :

Le suivi médian des études analysées dans cette méta-analyse et fournissant des données était de 5,4 ans (IQR : 4,5 - 6,9). Les auteurs indiquaient que le comparateur du bras sans anthracycline dans 11 des 15 essais analysés (76,5 % des patientes, n = 13 855) était un régime de 6 cycles de docétaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines. Aussi pour le bras avec anthracycline, 3 de ces 11 essais administraient celle-ci de manière concomitante au reste du régime (cf. partie A du tableau 5 ci-dessous) quand les 8 autres l'administraient de manière séquentielle (cf. partie B du tableau 5 ci-dessous). Cette administration séquentielle permettait des doses plus élevées de taxanes et des doses plus basses d'anthracyclines. Les auteurs précisait que dans la majorité des essais analysés, l'anthracycline utilisée était de l'épirubicine 300 mg/m² (considéré selon eux comme biologiquement équivalent à 200 mg/m² de doxorubicine).

Pour 2 des 15 essais analysés (n = 1452), l'anthracycline associée à un taxane en séquentiel était comparée soit à un régime à base de docétaxel ou paclitaxel seuls, ou à un régime de docétaxel + capécitabine (cf. partie C du tableau 5 ci-dessous). Pour 2 autres des 15 essais analysés, le régime d'anthracycline + taxane séquentiel était comparé à un régime de taxane + carboplatine sur des tumeurs spécifiques HER2+ ou triple négatives (cf. partie D du tableau 5 ci-dessous).

Tableau 5 : Liste et caractéristiques des 15 essais cliniques éligibles et fournissant des données individuelles sélectionnés dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]

Essai clinique	Nb Ptes	Statut N	Taille T	Statut RE	Statut HER2	Suivi médian
A - docétaxel + anthracycline (concomitante) versus docétaxel + cyclophosphamide						
USO 06090/11271	1296	35 % N0 51 % N1-3 11 % N4-9 3 % N10+	38 % T1 57 % T2 5 % T3/T4	30 % RE - 70 % RE+	100 % HER2-	9,4 (7,8 - 10)
NSABP B-46-I	1077	8 % N0 43 % N1-3 14 % N4-9 5 % N10+	39 % T1 54 % T2 8 % T3/T4	33 % RE- 67 % RE+	100 % HER2-	6,3 (5,1 - 7,1)
Shanghai Jiao Tong	96	17 % N0 83 % N+	inconnu	84 % RE- 16 % RE+	51 % HER2- 49 % HER2+	4,7 (4,1 - 5,3)
B - ACy + taxane en séquentiel versus dose cumulative augmentée de docétaxel + CYCLO						
DBCG 07 READ	2012	45 % N0 41 % N1-3 10 % N4-9 4 % N10+	59 % T1 39 % T2 2 % T3/T4	26 % RE- 74 % RE+	89 % HER2- 11 % HER2+	8,4 (7,5 - 7,4)
Kanagawa Japan	103	40 % N0 60 % N+	17 % T1 64 % T2 18 % T3/T4	93 % RE- 7 % RE+ (Score Allred 3-6)	72 % HER2- 28 % HER2+	3,9 (3,3 - 5,1)
NSABP B-49	1870	45 % N0 40 % N1-3 11 % N4-9 4 % N10+	43 % T1 51 % T2 6 % T3/T4	31 % RE- 69 % RE+	100 % HER2-	4,4 (4,0 - 4,8)
LMU SUCCESS C	3643	42 % N0 47 % N1-3 8 % N4-9 3 % N10+	44 % T1 50 % T2 6 % T3/T4	25 % RE- 75 % RE+	100 % HER2-	5,4 (5,0 - 5,5)
WSG Plan B	2449	59 % N0 34 % N1-3 5 % N4-9 2 % N10+	54 % T1 43 % T2 3 % T3/T4	19 % RE- 73 % RE+ 8 % inconnu	99 % HER2- 1 % HER2+	5,0 (4,6 - 5,1)
JBCRG-10	67	63 % N0 37 % N+	11 % T1 76 % T2 13 % T3/T4	41 % RE- 59 % RE+	100 % HER2+	4,4 (4,2 - 4,9)
JBCRG-09	195	49 % N0 51 % N+	14 % T1 73 % T2 13 % T3/T4	100 % RE+	100 % HER2-	5,9 (5,3 - 6,5)
MASTER Fudan	1047	41 % N0 59 % N+	44 % T1 56 % T2	8 % RE- 92 % RE+	100 % HER2-	4,7 (3,7 - 6,3)
C - Taxane + ACy en séquentiel versus taxane + capécitabine						

N-SAS-BC 02	1060	100 % N1-3	37 % T1 55 % T2 7 % T3/T4 1 % inconnu	43 % RE - 57 % RE+	inconnu	7.5 (6,1 – 8,4)
MINDACT	392	99 % N1-3 1 % N4-9	54 % T1 42 % T2 4 % T3/T4	10 % RE- 90 % RE+	90 % HER2- 10 % HER2+	4.9 (4,3 – 5,5)
D - taxane + ACy en séquentiel <i>versus</i> taxane + carboplatine						
BCIRG 006	2149	29 % N0 38 % N1-3 22 % N4-9 11 % N10+	39 % T1 54 % T2 6 % T3/T4	50 % RE- 50 % RE+	100 % HER2+	10.5 (9,0 – 10,6)
PATTERN Fudan	647	74 % N0 26 % N+	54 % T1 46 % T2/3	100 % RE-	100 % HER2-	5.0 (4,0 – 6,9)

Pour cette analyse des régimes de taxanes ± anthracyclines, un total de 18 013 patientes ont été identifiées, d'âge médian 53 ans (IQR : 46 - 60), dont 53 % (n = 9731) présentant un envahissement ganglionnaire, **67 % (n = 12 244) une tumeur RE+** et **14 % une tumeur HER2+ (n = 2577)**. **La cohorte n'était pas constituée spécifiquement de tumeurs RE+/HER2-** ce qui constitue une limite à l'interprétation des résultats de cette méta-analyse.

Les auteurs ont rapporté les résultats suivants pour **les patientes traitées avec un régime d'ACy (+ CYCLO) + Ta**, par rapport aux comparateurs sans :

- **une diminution significative du taux annuel de risque de récurrence** de 14 % (RR = 0,86, IC 95 : 0,79 - 0,93, 2p = 0,0004), avec un risque cumulatif à 10 ans respectivement de 16,4 % pour les régimes avec ACy *versus* 18,9 % sans (diff. à 10 ans : 2,6 %, IC 95 : 0,9 - 4,2) ;
- **une diminution significative du taux de récurrence à distance** de 17 % (RR = 0,83, IC 95 : 0,76 - 0,91, 2p = 0,0001) en faveur des régimes avec ACy, avec un risque cumulatif à 10 ans respectivement de 13,4 % *versus* 16,3 % (diff. à 10 ans : 2,9 %, IC 95 : 1,3 - 4,4) ;
- **une diminution significative du taux annuel de mortalité spécifique au cancer du sein** de 12 % (RR = 0,88, IC 95 : 0,78 - 0,99, 2p = 0,027), avec des taux un risque cumulatif à 10 ans respectivement de 10,4 % *versus* 12 % (diff. à 10 ans : 1,6 %, IC 95 : 0,1 - 3,1) ;
- une tendance non significative de réduction du taux annuel de risque de décès de toutes causes (RR = 0,91, IC 95 : 0,82 - 1,01, 2p = 0,066), avec une différence de risque cumulatif à 10 ans de 1,5 % (IC 95 : -0,6 - 3,6) en faveur du bras avec ACy ;
- une absence de différence du taux de mortalité sans récurrence de cancer (RR = 1,05, IC 95 : 0,82 - 1,35, 2p = 0,70 ; diff. 10 ans : 0 %, IC 95 : -1,1 - 1,2).

Dans l'analyse des effets indésirables et toxicités, les auteurs n'observaient pas de différence d'incidence de nouveau cancer primitif non mammaire entre les traitements avec ou sans anthracycline. À l'exception, dans les essais avec données disponibles, de l'augmentation d'incidence des leucémies

myéloïdes aigües avec un taux de 0,18 % (n = 12/6768) pour les bras avec anthracyclines versus 0,03 % (n = 2/6783) sans (p = 0,013).

L'analyse des effets indésirables et toxicités d'issue non fatale menée sur 2 essais avec données individuelles et données extraites de publications rapportait peu d'évènements cardiaques. Une analyse des troubles cardiaques asymptomatiques indiquait plus d'anomalies cardiaques chez les patientes traitées avec ACy. Dans deux essais comparant DOCE + CYCLO + ACy concomitante versus sans, le nombre d'EI de grade 3 ou plus était similaire entre les deux bras pour tous types de toxicités (50,1 % vs 49,7 %) comme pour les neutropénies (25,2 % vs 27,4 %). L'analyse rapportait une fatigue plus fréquente (7 % vs 3,6 %) et moins de neuropathies de grade ≥ 2 (6,2 % vs 7,4 %) chez les patientes traitées avec ACy que sans.

Tableau 6 : Indicateurs de récurrence et de survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans la population générale (i.e. tous sous-types confondus) dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]

Comparaison CTA avec ou sans ACy (15 essais)	CTA avec anthracyclines	CTA sans anthracyclines
Risque récurrence cumulatif à 10 ans pop. globale RR risque récurrence pop. globale	16,4 % diff. : 2,6 % (IC 95 : 0,9 - 4,2) 0,86 (IC 95 : 0,79 - 0,93) ; 2p = 0,0004	18,9 %
Risque récurrence à distance cumul. 10 ans pop. globale RR risque récurrence à distance pop. globale	13,4 % diff. : 2,9 % (IC 95 : 1,3 - 4,4) 0,83 (IC 95 : 0,76 - 0,91) ; 2p = 0,0001	16,3 %
Risque mortalité spé. cancer du sein à 10 ans pop. globale RR risque mortalité spé. cancer du sein pop.globale	10,4 % diff. : 1,6 % (IC 95 : 0,1 - 3,1) 0,88 (IC 95 : 0,78 - 0,99) ; 2p = 0,027	12 %
Risque mortalité toutes causes à 10 ans pop. globale RR risque mortalité toutes causes pop. globale	/ diff. : 1,5 % (IC 95 : -0,6 - 3,6) 0,91 (IC 95 : 0,82 - 1,01) ; 2p = 0,066	/
Risque mortalité sans récurrence CS à 10 ans pop. globale RR risque mortalité sans récurrence CS pop. globale	/ diff. : 0 % (IC 95 : -1,1 - 1,2) 1,05 (IC 95 : 0,82 - 1,35) ; 2p = 0,70	/

Méta-analyse groupée des données individuelles selon le type de régime contrôle sans anthracyclines comparé au régime avec anthracyclines et taxanes :

Quand les essais analysés étaient décomposés selon les différents types de régimes de CTA reçus avec ou sans anthracyclines les auteurs observaient une hétérogénéité dans les taux de récurrence ($p = 0,0009$) et les indicateurs de survie entre :

- les 3 essais comparant un régime concomitant de docétaxel + ACy (+ CYCLO) versus docétaxel à même dose + cyclophosphamide ($n = 2469$) (cf. partie A du tableau 5 ci-dessus). Le bras avec ACy montrait un risque de récurrence significativement plus faible ($RR = 0,58$, IC 95 : 0,47 - 0,73, $2p < 0,0001$; diff. à 10 ans : 8,7 %, IC 95 : 4,5 - 12,9), ainsi qu'un taux de mortalité spécifique au cancer du sein significativement diminué ($RR = 0,65$, IC 95 : 0,49 - 0,87, $2p = 0,0034$; diff. à 10 ans : 4,2 %, IC 95 : 0,4- 8,1) ;
- les 8 essais comparant les régimes séquentiels de taxanes + ACy (+ CYCLO) versus dose cumulative plus élevée de docétaxel + cyclophosphamide ($n = 11\ 386$) (cf. partie B du tableau 5 ci-dessus). Il n'était pas observé de différence du risque de récurrence ($RR = 0,94$, IC 95 : 0,83 - 1,06, $2p = 0,30$; diff. à 10 ans : 0,5 %, IC 95 : -2,6 - 3,6), ni du taux de mortalité spécifique au cancer du sein ($RR = 0,92$, IC 95 : 0,77 - 1,09, $2p = 0,34$; diff. à 10 ans : 0,2 %, IC 95 : -2,8 - 3,3) ;
- les 2 essais comparant un régime de taxanes + ACy (+ CYCLO) versus dose cumulative plus élevée de taxanes ± capécitabine ($n = 1452$) (cf. partie C du tableau 5 ci-dessus). Le risque de récurrence était significativement plus faible avec l'ajout d'ACy que sans ($RR = 0,77$, IC 95 : 0,63 - 0,94, $2p = 0,011$) ;
- les 2 essais comparant les régimes de taxanes + ACy (+ CYCLO) versus dose cumulative plus élevée de taxanes + carboplatine (cf. partie D du tableau 5 ci-dessus). Il n'était pas observé de différence du risque de récurrence ($RR = 0,99$, IC 95 : 0,83 - 1,19, $2p = 0,93$). (NP2)

Tableau 7 : Indicateurs de récurrence et de survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction du type de régime contrôle comparé au régime avec anthracycline dans la population générale (i.e. tous sous-types confondus) dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]

Comparaison en fonction du régime de CTA analysé ± ACy	Risque de récurrence à 10 ans pop. globale	Risque de mortalité spécifique au cancer du sein à 10 ans pop. globale
DOCE + CYCLO versus DOCE + CYCLO + ACy	RR = 0,58 (IC 95 : 0,47 - 0,73) $2p < 0,0001$ diff. : 8,7 % (IC 95 : 4,5 - 12,9)	RR = 0,65 (IC 95 : 0,49 - 0,87) $2p = 0,0034$ diff. : 4,2 % (IC 95 : 0,4- 8,1)
DOCE dose cumulative augmentée + CYCLO versus DOCE + CYCLO + ACy	RR = 0,94 (IC 95 : 0,83 - 1,06) $2p = 0,30$ diff. : 0,5 % (IC 95 : -2,6 - 3,6)	RR = 0,92 (IC 95 : 0,77 - 1,09) $2p = 0,34$ diff. : 0,2 % (IC 95 : -2,8 - 3,3)
Taxane dose cumulative augmentée ± CAPECI versus taxane + CYCLO + ACy	RR = 0,77 (IC 95 : 0,63 - 0,94) $2p = 0,011$ /	/
Taxane dose cumulative augmentée ± CARBO versus taxane + CYCLO + ACy	RR = 0,99 (IC 95 : 0,83 - 1,19) $2p = 0,93$ /	/

Méta analyse en sous-groupes des données individuelles selon le statut RH et HER2 en fonction de l'ajout ou non d'anthracyclines au même régime de CTA :

Dans leur analyse en sous-groupes, menée sur les 3 essais comparant un régime concomitant de docétaxel + ACy (+ CYCLO) *versus* docétaxel à même dose + cyclophosphamide (n = 2469), **les auteurs indiquaient que les réductions proportionnelles des taux d'évènements annuels de récurrence, en faveur de l'ajout d'anthracycline, ne différaient pas entre les différents sites de récurrence, groupes d'âge, groupes de statut ganglionnaire, groupes de taille tumorale, groupes de grade tumoral ou groupes de statut RE (p = 0,25). (NP4)**

Parmi les tumeurs RE+, dont 21 % sont N-, le taux de risque de récurrence était significativement réduit par l'ajout d'ACy (RR = 0,66, IC 95 : 0,49 - 0,89, 2p = 0,006 ; diff. à 10 ans : 6,3 %, IC 95 : 1,0 - 11,6), de même que chez les patientes atteintes d'un cancer RE-, dont 65 % sont N-, (RR = 0,51, IC 95 : 0,36 - 0,71, 2p <0,0001 ; diff. à 10 ans : 13,2 %, IC 95 : 6,5 - 19,9). Chez les patientes avec un cancer N+, dont 19 % sont RE-, le taux de risque de récurrence était significativement réduit par l'ajout d'ACy (RR = 0,64, IC 95 : 0,49 - 0,83, 2p = 0,0012 ; diff. à 10 ans : 7,7 %, IC 95 : 1,9 - 13,6), comme chez les patientes avec un cancer N- (RR = 0,47, IC 95 : 0,31 - 0,72, 2p = 0,0005 ; diff. à 10 ans : 2,9 - 16,1) dont 61 % sont RE-. Les auteurs indiquaient que seuls 5 des 15 essais éligibles avec données individuelles incluaient des tumeurs HER2+ et HER2- permettant une comparaison selon le statut HER2. Dans ces essais, **ils n'observaient pas de différences d'efficacité du traitement par ACy en fonction du statut HER2. (NP4) [EBCTCG2023]**

Tableau 8 : Risque de récurrence des patientes atteintes de cancer du sein par groupe de statut RE, en fonction du régime avec ou sans anthracycline dans la méta-analyse de l'EBCTCG [EBCTCG2023]

Comparaison régime de CTA ± anthracyclines	Risque de récurrence
Tumeurs RE+ (dont 21 % de N-)	RR = 0,66 (IC 95 : 0,49 - 0,89) ; 2p = 0,006 diff. à 10 ans : 6,3 % (IC 95 : 1,0 - 11,6)
Tumeurs RE- (dont 65 % de N-)	RR = 0,51 (IC 95 : 0,36 - 0,71) ; 2p <0,0001 diff. à 10 ans : 13,2 % (IC 95 : 6,5 - 19,9)
	p = 0,25

Dans une méta-analyse d'essais randomisés *Ding et al.* comparaient l'utilisation de régimes de chimiothérapie adjuvante contenant des anthracyclines ou non chez des patientes atteintes de cancers du sein de stade pT1 allant jusqu'à pT4 pour certaines et pN+ ou pN0 à haut risque clinique. Les 7 essais cliniques retenus étaient les suivants : ICE II-GBG 52, USOR 9735, CALGB 40101, HORG, DBCG 07-READ, WSG PlanB (aussi analysé dans [GREGORIO 2022]) et le trio USOR 06-090+NSBAP B-46-I + NSABP B-49 (aussi analysé dans [BLUM2017]). Ils regroupaient 14 541 patientes. Les régimes employés étaient divers mais toujours dans une comparaison de régime sans anthracyclines (TC, P, nPX) contre régime avec anthracyclines (AC, AT, EC/CMF, FEC-T, EC-T, TAC). Le suivi médian des différents essais cliniques retenus allait de 22,8 mois à 84 mois (suivi médian de la méta-analyse non indiqué).

Les auteurs indiquaient que la définition de survie sans maladie (DFS) était similaire entre les études (sans précision) et que pour cet indicateur utilisé comme objectif primaire il n'y avait pas

d'hétérogénéité significative interétudes ($I^2 = 6 \%$, $p = 0,38$). **La DFS groupée** (sans précision temporelle) **montrait une différence significative en faveur des régimes contenant une anthracycline** (HR = 0,86, IC 95 : 0,78 – 0,95, $p = 0,003$) **avec d'après les auteurs un « risque relatif global de progression diminué de 14 % pour les régimes avec anthracyclines ».** En survie globale (OS) les auteurs ne relevaient pas d'hétérogénéité interétudes significative ($I^2 = 0 \%$, $p = 0,71$) mais **montraient une différence significative en faveur des régimes avec anthracyclines** (HR = 0,85, IC 95 : 0,75 – 0,97, $p = 0,01$) **avec d'après eux « une réduction de 15 % de la mortalité comparée aux régimes sans anthracycline ».** (NP2)

L'analyse par sous-groupe ne permettait pas d'identifier de groupe ne bénéficiant pas des anthracyclines, elle n'indiquait aucune différence significative en DFS en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline **pour les tumeurs RH+** (RE+ et/ou RP+ : HR = 1,02, IC 95 : 0,86 - 1,21, $p = 0,43$, $I^2 = 0 \%$ vs RE- et RP- : HR = 0,98, IC 95 : 0,71 - 1,35, $p = 0,09$, $I^2 = 55 \%$) **ni pour les HER2-** (HER2- : HR = 1,01, IC 95 : 0,82 - 1,26, $p = 0,19$, $I^2 = 35 \%$ vs HER2+ : HR = 1,37, IC 95 : 0,59 - 3,16, $p = 0,46$, $I^2 = \text{NC}$). Certains sous-groupes montraient des tendances en faveur de l'ajout d'anthracyclines comme les tumeurs peu différenciées (grade 1-2 : HR = 0,73, IC 95 : 0,53 – 1,0, $p = 0,29$ vs grade 3 : HR = 1,36, IC 95 : 1,01 – 1,85, $p = 0,29$), les tumeurs de statut pN+, notamment élevé, (N0 : HR = 0,97, IC 95 : 0,69 – 1,36, $p = 0,86$; N1-3 : HR = 0,95, IC 95 : 0,58 – 1,54, $p = 0,16$; N4-10 : HR = 0,80, IC 95 : 0,52 – 1,21, $p = 0,40$; N>10 : HR = 0,80, IC 95 : 0,46 – 1,40, $p = 0,06$) ou les femmes post-ménopausées (post-ménop : HR = 0,87, IC 95 : 0,63 – 1,20, $p = 0,29$ vs pré-ménop : HR = 1,29, IC 95 : 0,92 – 1,79, $p = 0,88$). (NP3)

Tableau 9 : Ratio des taux de survie sans maladie (RFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de cancer du sein de stade pT1 allant jusqu'à pT4 pour certaines et pN+ ou pN0 à haut risque clinique en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans l'étude de Ding *et al.* [DING2018]

	DFS CTA sans anthracycline vs avec anthracycline	OS CTA sans anthracycline vs avec anthracycline
Population générale	HR = 0,86 (IC 95 : 0,78 – 0,95)	HR = 0,85 (IC 95 : 0,75 – 0,97)
p-value	0,003	0,01
I^2 (p-value)	6 % (0,38)	0 % (0,71)
Pop. RH+	HR = 1,02 (IC 95 : 0,86 - 1,21)	/
p-value	0,43	/
I^2 (p-value)	0 % (NC)	/
Pop. HER2-	HR = 1,01 (IC 95 : 0,82 - 1,26)	/
p-value	0,19	/
I^2 (p-value)	35 % (NC)	/

Concernant l'analyse des toxicités, les auteurs indiquaient que les effets indésirables de grade 3-4 étaient présents dans les deux régimes, avec une prédominance d'effets indésirables hématologiques (neutropénies et neutropénies fébriles). Les effets indésirables avaient tendance à être plus présents

dans les régimes avec anthracyclines (neutropénies, neutropénies fébriles, fatigues, mucites) toutefois sans significativité, sauf pour les vomissements (RR = 4,29, IC 95 : 2,37 – 7,75, p < 0,00001). (NP2)

Dans l'analyse des risques de biais, les auteurs indiquaient la présence de risques de biais de sélection dans 5 des études analysées, la possibilité de risque de biais dans 2 et la présence de risque de biais d'attrition dans 1 étude. [DING2018] (NP3)

L'analyse planifiée de trois essais adjuvants menée par *Blum et al.* regroupait les résultats de 3 essais cliniques de phase III successifs (USOR 06-090 ; NSABP B-46-I/07132 ; NSABP B-49) comparant les effets d'une chimiothérapie adjuvante avec ajout d'une anthracycline (TaxAC) à un régime standard composé de taxanes et cyclophosphamide (TC). Les 3 essais analysés avaient des critères d'inclusion similaires : patientes atteintes de cancers invasifs du sein (confirmés par analyse pathologique) avec statut HER2 négatif et RH négatif ou positif, de stades pT1-3 pN+ (pN1Mi compris) ou pN0 avec un critère de gravité (RE et RP négatifs, T>2 cm ou T1c avec RE ou RP+, histologie de grade 3 ou score OncotypeDx ≥ 25). Toutes les patientes avaient reçu un traitement chirurgical, avec exérèse en marges saines ainsi qu'une absence d'atteinte supraclaviculaire, métastatique ou d'autres atteintes tumorales.

Au total 4242 patientes étaient randomisées chacune au sein de leur essai entre 2 grandes typologies de bras : un bras de CTA défini comme standard basé sur un régime taxane et cyclophosphamide (TC6 = 6 cycles docétaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21j) ; un bras exploratoire auquel était ajoutée une anthracycline (TaxAC6 = 6 cycles de docétaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 21j). **Les auteurs indiquaient que 69 % des patientes analysées étaient RE+ ou RP+ (contre 30 % RE et RP-, i.e. triple négatif) et que cette répartition n'était pas différente entre les 3 essais (p=0,14).** Dans la cohorte totale, 41 % des tumeurs étaient N0 contre 44 % N1-3, 12 % N4-9 et 4 % N≥10. De plus, 51 % des tumeurs étaient de grade histologique « élevé » contre 37 % de grade « intermédiaire » et 10 % de « bas » grade. Sur les 4156 patientes analysées, le temps de suivi médian était de 3,3 ans pour la méta-analyse (avec 6,6 ans pour l'essai USOR, 4,8 ans pour l'essai B-46-I et 2,2 ans pour l'essai B-49).

L'analyse intermédiaire de futilité **indiquait un taux d'IDFS à 4 ans de 90,7 % pour le bras TaxAC6 contre 88,2 % pour le bras TC6 (HR = 1,23, IC 95 : 1,01 - 1,50, p=0,04) (NP2).** **Les analyses en sous-groupes ne montraient pas de différence en IDFS à 4 ans entre les différents essais analysés, ni selon le statut des récepteurs hormonaux ou selon les groupes d'envahissement ganglionnaire.** Toutefois, parmi les tumeurs RH+, les auteurs observaient **une interaction significative avec le statut ganglionnaire (p=0,026)** qui n'est pas observée parmi les tumeurs RH- (p=0,71). Ils indiquaient aussi une différence significative en intervalle sans récurrence en faveur du bras TaxAC6 (HR = 1,51, IC 95 : 1,20 – 1,90, p<0,001) ce qui n'était pas le cas en survie globale (OS : HR = 1,08, IC 95 : 0,82 – 1,41, p = 0,60). (NP3)

D'après les auteurs, l'analyse des effets indésirables était cohérente avec les toxicités ordinairement rencontrées lors de l'utilisation habituelle de ces régimes de CTNA, sans différence notable entre les deux bras. [BLUM2017] (NP3)

L'analyse groupée des essais cliniques de phase III PlanB et SUCCESS-C par *De Gregorio et al.* comparait également l'effet de régimes de CTA avec ou sans anthracycline chez des patientes atteintes de tumeurs HER2- et majoritairement RH+. L'étude regroupait 5924 patientes de plus de 18 ans atteintes de cancers du sein précoces, non métastatiques et non inflammatoires mais à haut risque clinique et ayant déjà été traités localement par une chirurgie mammaire et axillaire. Dans ces deux études, la définition de « patientes à haut risque » incluait les patientes avec envahissement ganglionnaire positif ou les patientes sans envahissement ganglionnaire mais avec facteur de risque additionnel tel que : tumeurs

pT \geq 2, grade histologique 2-3 (PlanB) ou 3 (SUCCESS-C), âge \leq 35 ans, statut des récepteurs hormonaux négatif ou marqueur de l'activation/inhibition du plasminogène uPA/PAI-1 élevé (PlanB). Dans les deux essais, les patientes étaient randomisées en deux bras dont un standard de type TC6 sans anthracycline contenant 6 cycles de docétaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours. Le second bras, expérimental, avec anthracycline (type TAC) contenait : dans l'étude PlanB 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² suivi de 4 cycles de docétaxel 100 mg/m² (EC-DOC), q 21 jours ; dans l'étude SUCCESS-C : 3 cycles de 5-fluorouracil 500 mg/m² + épirubicine 100 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² suivi de 3 cycles de docétaxel 100 mg/m² (FEC-DOC), q 21 jours.

Dans cette analyse, le suivi médian était de 62 mois (PlanB : 60 mois ; SUCCESS-C : 64,6 mois), 51,7 % des patientes étaient pN+ et **78,3 % avaient un statut RH+** (soit 21,7 % de tumeurs triples négatives). Aucune différence significative de caractéristiques initiales n'était observée entre les deux bras de traitements poolés de l'analyse.

Les résultats **ne montraient pas de différence significative en survie sans maladie entre les deux bras de traitement** (DFS à 5 ans : TC6 = 89,3 % ; type TAC = 90 %) **en analyse univariée** (HR = 1,05, IC 95 : 0,89 – 1,24, p = 0,57) **comme en analyse multivariée ajustée** (HR = 1,01, IC 95 : 0,86 - 1,19, p = 0,91). **Les résultats étaient similaires en survie globale** (OS à 5 ans : TC6 = 94,9 % ; type TAC = 95 %) en analyse univariée (HR = 1,0, IC 95 : 0,80 -1,26, p = 1) comme en multivariée (HR = 0,97, IC 95 : 0,77 – 1,22, p = 0,79). (NP2)

Dans l'analyse en sous-groupe par sous-type histologique, aucune différence significative en DFS n'était observée selon le bras (DFS luminal A : HR = 1,09, IC 95 : 0,83 - 1,42, p = 0,55 ; DFS luminal B : HR = 1,07, IC 95 : 0,78 – 1,48, p = 0,68 ; DFS triple négatif : HR = 0,99, IC 95 : 0,76 – 1,30, p = 0,96) **tout comme en OS** (OS luminal A : HR = 0,94, IC 95 : 0,64 - 1,39, p = 0,76 ; OS luminal B : HR = 0,92, IC 95 : 0,57 – 1,48, p = 0,72 ; OS triple négatif : HR = 1,08, IC 95 : 0,76 – 1,53, p = 0,66). **Aucune interaction significative entre les sous-types en survie en DFS** (p = 0,896) **ou OS** (p = 0,828) n'était observée, de même que pour les autres sous-groupes de critères analysés (essai clinique, statut ménopausique, âge, taille tumorale, statut RH, grade histologique). Les auteurs observaient une différence significative entre les deux bras pour le sous-groupe de tumeurs à envahissement tumoral pN2-3 en faveur de l'ajout d'anthracycline (HR = 1,48, IC 95 : 1,04 – 2,13, p = 0,031) qui n'était pas retrouvée pour le sous-groupe pN0-N1 (HR = 0,95, IC 95 : 0,79 – 1,15, p = 0,61). **Ils indiquaient une interaction bifactorielle entre le statut ganglionnaire et le type de chimiothérapie** (p = 0,033) **qui était spécifiquement retrouvée pour les tumeurs RH+** (p = 0,019) mais pas pour celles RH- (p = 0,89). Toutefois, l'interaction trifactorielle (statut N, statut RH, type de CT) n'était pas significative (p = 0,245). **Les auteurs indiquaient également une différence significative en DFS en faveur du régime de type TAC pour le sous-groupe histologique lobulaire** (HR = 2,07, IC 95 : 1,20 – 3,57, p = 0,008) **qui n'était pas retrouvée pour le sous-type canalaire ou pour les sous-types non canaux/non lobulaires.** (NP3)

Tableau 10 : Ratio des taux de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de cancer du sein précoce en fonction de l'ajout ou non d'anthracycline au régime de CTA dans l'étude de De Gregorio et al. [GREGORIO2022]

	DFS CTA sans anthracycline vs avec anthracycline	OS CTA sans anthracycline vs avec anthracycline
Population générale	HR = 1,01 (IC 95 : 0,86 - 1,19)	HR = 0,97 (IC 95 : 0,77 – 1,22)
p-value	0,91	0,79
Luminal A	HR = 1,09, IC 95 : 0,83 - 1,42	HR = 0,94, IC 95 : 0,64 - 1,39
p-value	0,55	0,76
Luminal B	1,07, IC 95 : 0,78 – 1,48	HR = 0,92, IC 95 : 0,57 – 1,48
p-value	0,68	0,72
Triple négatif	HR = 0,99, IC 95 : 0,76 – 1,30	HR = 1,08, IC 95 : 0,76 – 1,53
p-value	0,96	0,66
Interaction inter-sous-groupes	p = 0,896	p = 0,828

L'analyse des toxicités indiquait une présence significativement plus importante d'effets indésirables de grade 3-4 pour les régimes contenant des anthracyclines (76,3 %) que pour ceux n'en contenant pas (70,1 % ; p<0,001) dont notamment des leucopénies, neutropénies, nausées, fatigues, vomissements et stomatites. [GREGORIO2022] (NP3)

Essai clinique randomisé :

Dans l'essai randomisé ouvert de phase III ELEGANT, Liu et al. avaient pour objectif de comparer les résultats d'un régime de CTA à base d'anthracycline + cyclophosphamide à un régime de taxane + cyclophosphamide chez des patientes atteintes de cancers précoces du sein de sous-type RH+/HER2- sans atteinte ganglionnaire. Plus précisément, l'objectif principal était l'analyse des effets indésirables et des toxicités (en particulier la mesure des neutropénies) et les objectifs secondaires étaient les indicateurs de survie des patientes : DFS et OS à 3 ans. L'essai incluait 294 patientes adultes de moins de 70 ans diagnostiquées avec un cancer invasif précoce pN0 ayant reçu un traitement chirurgical, avec une espérance de vie attendue de plus de 12 mois et qui pouvaient recevoir une radiothérapie et/ou une hormonothérapie adjuvante si nécessaire. Les patientes étaient randomisées et stratifiées en deux bras : un bras contrôle TC composé de 4 cycles de docétaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ; un bras expérimental EC composé de 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours

Les résultats montraient la présence, chez 50,71 % (IC 95 : 42,18 – 59,12) des patientes traitées par EC, d'au moins un cycle de neutropénies de grade 3 ou plus contre 48,15 % (IC 95 : 39,53 – 56,87) chez les patientes traitées par TC, soit une différence de risque à intervalle de 95 % de -0,100 à 0,151. Selon les auteurs, avec les marges prédéfinies de 0,15, les résultats indiquaient une non-infériorité du régime d'EC comparé au TC pour les neutropénies de grade 3-4. Les auteurs montraient aussi une présence importante de neutropénies tous grades confondus avec 93,57 % pour le bras EC contre 74,07 % pour le bras TC (risque de différence IC 95 : 0,103 - 0,287). Quant aux autres effets indésirables

hématologiques, ils indiquaient un plus fort taux d'anémie tous grades confondus (mais pas de grade 3-4 spécifiquement) dans le bras EC (42,86 %) que dans le bras contrôle TC (22,96 %, $p = 0,0007$).

Avec un suivi médian de 33 mois dans la population en ITT ($n = 292$), 286 patientes ne présentaient pas de signes de maladie tandis qu'une patiente dans le bras EC et 5 dans le bras TC présentaient un évènement de rechute ou métastatique distant. **Les résultats ne montraient pas de différence significative de DFS à 3 ans entre les deux bras** (HR = 4,51, IC 95 : 0,52 – 38,80, $p = 0,13$). [LIU2022] (NP2)

1.3.2.1.2. Chimiothérapie adjuvante à base de cyclophosphamide

Dans cette partie est analysé 1 essai clinique randomisé de phase III : [YUAN2023].

Essai clinique randomisé :

L'essai clinique randomisé ouvert de phase III présenté dans l'étude de *Yuan et al.* visait à observer la non-infériorité d'un régime de chimiothérapie adjuvante composé d'anthracycline + taxane à un régime d'anthracycline + cyclophosphamide + taxane. L'essai incluait 813 patientes de plus de 18 ans, atteintes de tumeurs primaires du sein invasives, de sous-type RH+/HER2- et opérables non métastatiques présentant un envahissement ganglionnaire. Les patientes devaient avoir reçu un traitement chirurgical depuis moins de 6 semaines mais ne devaient avoir reçu aucun traitement néoadjuvant (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie). Les patientes ont également été traitées par une hormonothérapie adjuvante de 5 ans et pour celles le nécessitant une radiothérapie après la CTA. Les patientes étaient randomisées et stratifiées en 2 bras tels que : un bras EP contenant 6 cycles d'épirubicine 75 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² q 21 jours ; un bras EC-P contenant 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours suivi de 4 cycles de paclitaxel 175 mg/m² q 21 jours.

Avec un suivi médian de 93,6 mois (IQR : 60,9 - 114,1) les résultats indiquaient **une survie en DFS à 5 ans de 86 % pour le bras EP sans cyclophosphamide contre 80,6 % pour le bras EC-P avec cyclophosphamide** (HR = 0,82, IC 95 : 0,62 - 1,10, $p = 0,001$). (NP1)

Dans la population de tumeurs classifiées lumineales A (32,8 %, $n = 267$), la DFS à 5 ans était de 17,1 % pour le bras EP contre 19,4 % pour le bras EC-P (HR = 0,84, IC 95 : 0,45 – 1,57, p -value non communiquée). Dans la population luminale B, la DFS à 5 ans était respectivement de 20,8 % contre 27 % (HR = 0,70, IC 95 : 0,49 – 1,0, p -value non communiquée). L'analyse de la **survie globale à 5 ans ne semblait pas montrer de différence significative dans la cohorte générale de l'étude** (EP : 94,7 % vs EC-P : 95 % ; HR = 0,95, IC 95 : 0,61 - 1,49, p -value non communiquée) **tout comme dans la population luminale A** (EP : 9,6 % vs 9,4 % ; HR = 0,76, IC 95 : 0,45 – 1,57) **ou luminale B** (EP : 6,5 % vs EC-P : 8 %, HR = 0,85, IC 95 : 0,49 – 1,49, p -value non communiquée). **Aucune différence significative entre les deux bras n'a été relevée par les auteurs en survie sans maladie à distance à 5 ans** (DDFS à 5ans : HR global = 0,77, IC 95 : 0,57 - 1,05 ; HR Lum A = 0,76, IC 95 : 0,39 - 1,50 ; HR Lum B : 0,68, IC 95 : 0,46 - 1,0 ; p -values non communiquées) **ni en DFS-s**, indicateur incluant les évènements de cancers secondaires autres que du sein à la DFS (DFS-s à 5 ans : HR global = 0,87, IC 95 : 0,66 - 1,14 ; HR Lum A = 1,05, IC 95 : 0,64 - 1,58 ; HR Lum B = 0,81, IC 95 : 0,59 - 1,11). (NP3)

L'analyse en sous-groupes de la survie en DFS et en OS, à 5 ans, ne montrait aucune différence significative pour les groupes testés (âge, stade TNM, Ki67, invasion lymphovasculaire, traitement par HT) à l'exception d'une différence en DFS en faveur du bras sans cyclophosphamide pour les patientes

post-ménopausées (HR = 0,59, IC 95 : 0,38 – 0,91, p = 0,017) et pour les patientes n’ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante (HR = 0,55, IC 95 : 0,32 – 0,93, p = 0,024). (NP3)

Tableau 11 : Survie sans maladie (DFS), survie globale (OS) et survie sans maladie à distance (DDFS) des patientes atteintes de cancer du sein précoce en fonction de l’ajout ou non de cyclophosphamide au régime de CTA dans l’étude de Yuan *et al.* [YUAN2023]

	CTA sans cyclophosphamide Bras EP	CTA avec cyclophosphamide Bras EC-P
DFS Pop. globale	86 %	80,6 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,82 (0,62 - 1,10 ; 0,001)	
DFS Luminal A	17,1 %	14,1 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,84 (0,45 – 1,57 ; NC)	
DFS Luminal B	20,8 %	27 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,70 (0,49 – 1,0 ; NC)	
OS Pop. globale	94,7 %	95 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,95 (0,61 - 1,49 ; NC)	
OS Lum. A	9,6 %	9,4 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,76 (0,45 - 1,57 ; NC)	
OS Lum. B	6,5 %	8 %
HR (IC 95 ; p-value)	0,75 (0,49 - 1,49 ; NC)	
DDFS Pop. Globale	0,77 (0,57 - 1,05 ; NC)	
HR (IC 95 ; p-value)	0,77 (0,57 - 1,05 ; NC)	
DDFS Luminal A	0,76 (0,39 - 1,50 ; NC)	
HR (IC 95 ; p-value)	0,76 (0,39 - 1,50 ; NC)	
DDFS Luminal B	0,68 (0,46 - 1,0 ; NC)	
HR (IC 95 ; p-value)	0,68 (0,46 - 1,0 ; NC)	

L’analyse des toxicités, effectuée pour toute patiente ayant reçu au moins une dose de chimiothérapie, indiquait des effets indésirables plus fréquents dans le bras EP sans cyclophosphamide (de tout grade comme de grade 3-4) dont les plus fréquents étaient des leucopénies, neutropénies, anémies, alopecies, toxicités digestives, neurotoxicités. [YUAN2023] (NP3)

1.3.2.1.3. Chimiothérapie adjuvante en dose dense

Dans cette partie, sont analysés 1 méta-analyse groupée et 1 essai clinique randomisé de phase III : [GRAY2019, CONTE2020].

Méta-analyse :

Une méta-analyse de l’EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) fondée sur 26 essais cliniques randomisés cherchait à observer les résultats d’une intensification du schéma de la CTA par réduction de l’intervalle entre les doses ou par dispensation séquentielle des différentes molécules du régime permettant une augmentation de dose d’une ou plusieurs molécules du régime. Les auteurs ont sélectionné les essais en néoadjuvant ou adjuvant randomisant les patientes : soit CT avec

intervalles raccourcis entre les cycles (dose-dense) vs à intervalles standards (q 3/4 semaines), avec des doses identiques ou similaires ; soit CT à base d'anthracyclines et taxanes délivrée de manière concomitante ou séquentielle. Vingt-six essais avec données individuelles disponibles ont été retenus par les auteurs regroupant 37 298 patientes. La méta-analyse **ne détaillait pas ses critères d'inclusion et ne donnait pas le tableau des caractéristiques initiales de la cohorte poolée utilisée (ni sur le stade ni sur les statuts RH ou HER2), ce qui constituait une limite forte de cette étude.** Le suivi médian de la méta-analyse était de 7,4 ans (IQR : 5,9 - 10,3).

Les résultats combinés des 26 essais d'intensification de dose analysés indiquaient **une réduction du ratio annuel d'évènements de récurrence en faveur des protocoles d'intensification** (RR = 0,856, IC 95 : 0,821 – 0,893, 2p<0,0001), bien qu'il existe une hétérogénéité modérée entre ces données des essais ($X^2 = 43,7$, p = 0,012). **Des résultats similaires étaient observables en récurrence à distance** (RR = 0,874, IC 95 : 0,836 – 0,914, 2p<0,00001 ; $X^2 = 41,3$, p = 0,02), **en récurrence locale** (RR = 0,790, IC 95 : 0,711 – 0,877, 2p<0,00001 ; $X^2 = 22,5$, p>0,1), **et en survenue de cancer du sein controlatéral** (RR = 0,769, IC 95 : 0,647 – 0,914, 2p = 0,003 ; $X^2 = 10,6$, p>0,1). **Les mêmes résultats étaient observés pour les indicateurs de survie comme la mortalité spécifique par cancer du sein** (RR = 0,870, IC 95 : 0,826 – 0,916, 2p<0,00001 ; $X^2 = 44,8$, p = 0,009), **en mortalité sans récurrence** (BCSM : RR = 0,878, IC 95 : 0,779 – 0,990, 2p = 0,03 ; $X^2 = 20,2$, p>0,1) **et mortalité globale** (RR = 0,871, IC 95 : 0,830 – 0,913, 2p<0,00001 ; $X^2 = 41,8$, p = 0,02). (NP2)

Dans une **analyse du risque de récurrence** (i.e. tout évènement de 1re récurrence locorégionale, distante ou controlatérale) **par sous-groupe, les résultats indiquaient une réduction en faveur des protocoles d'intensification pour tous les groupes de tailles tumorales** (T1 : RR = 0,83, IC 95 : 0,75 – 0,92 ; T2 : RR = 0,86, IC 95 : 0,80 – 0,93 ; T3/4 : RR = 0,81, IC 95 : 0,67 – 0,99), **pour les groupes de tumeurs avec envahissement ganglionnaire** (N1-3 : RR = 0,85, IC 95 : 0,77 – 0,92 ; N4+ : RR = 0,85, IC 95 : 0,78 – 0,93) mais pas sans envahissement (N0), **pour les tumeurs RE-/RP indéterminé** (RR = 0,85, IC 95 : 0,75 – 0,92) **et RE+/RP+** (RR = 0,87, IC 95 : 0,80 – 0,95), **pour les tumeurs HER2-** (RR = 0,86, IC 95 : 0,79 – 0,94) **mais pas HER2+**, pour les tumeurs peu différenciées (RR = 0,87, IC 95 : 0,79 – 0,96) et modérément différenciées (RR = 0,83, IC 95 : 0,74 – 0,93) ainsi que pour les tumeurs canalaire (RR = 0,86, IC 95 : 0,80 – 0,94) mais pas lobulaires. **Enfin l'analyse du risque de récurrence à 10 ans indiquait une réduction en faveur des protocoles d'intensification pour les tumeurs RE+/N1-3, RE+/N4+, RE-/N1-3 et RE-/N4+.** (NP3)

Dans une **analyse en sous-groupe de la mortalité spécifique par cancer du sein, les résultats montraient une réduction en faveur des protocoles d'intensification pour les tumeurs de statut RE+/RP+** (RR = 0,88, IC 95 : 0,79 – 0,98), **HER2-** (RR = 0,83, IC 95 : 0,74 – 0,93) **mais pas HER2+**, pour les tumeurs de tailles T1 (RR = 0,82, IC 95 : 0,71 – 0,93) et T2 (RR = 0,87, IC 95 : 0,80 – 0,96) mais pas T3/4, pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire N1-3 (RR = 0,85, IC 95 : 0,76 – 0,95) et N4+ (RR = 0,85, IC 95 : 0,76 – 0,94) mais pas sans envahissement N0, pour les tumeurs à différenciation modérée (RR = 0,82, IC 95 : 0,70 – 0,96) et faible (RR = 0,83, IC 95 : 0,78 – 0,99) mais pas pour les tumeurs bien différenciées, et enfin pour les tumeurs canalaire (RR = 0,88, IC 95 : 0,80 – 0,98) mais pas pour les tumeurs lobulaires (NP4). [GRAY2019] (NP3)

Essai clinique randomisé :

L'essai clinique de phase III randomisé en ouvert GIM2, construit en 2x2 bras avait pour objectif d'observer les résultats d'un régime « standard » de CTA composé de 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m²

+ cyclophosphamide 600 mg/m² suivi de 4 cycles de paclitaxel 175 mg/m², q 3 semaines (bras « SI EC-P ») comparé au même régime additionné de 5-fluorouracil 600 mg/m² (bras « SI FEC-P »). L'essai avait aussi pour but de comparer les effets de ces deux régimes en schéma dose-dense soit q 2 semaines, appelés respectivement bras « DD EC-P » et bras « DD FEC-P ». Les patientes recrutées dans cet essai avaient entre 18 à 70 ans et étaient atteintes de cancers du sein précoces avec au moins 1 ganglion mammaire ou axillaire atteint (sans autre précision des stades), ne montrant pas de signe radiologique de métastase distante et ayant reçu un traitement chirurgical mammaire (par tumorectomie ou mastectomie) avec chirurgie axillaire dans les 7 semaines avant inclusion.

L'étude de *Conte et al.* visait à décrire par une analyse exploratoire les résultats de l'essai GIM2 spécifiquement pour les sous-types de tumeurs lumineales. La cohorte analysée dans cette étude était constituée de **1050 patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2-** (n = 943) **ou RH+/HER2 inconnu** (n = 107) (ce qui constitue une limite de l'étude) qu'ils ont classifiées en lumineales A (n = 412, 39,2 %) si RP ≥ 20 % et Ki67 < 20 % ou lumineales B (n = 638, 60,7 %) si RP < 20 % et Ki67 ≥ 20 %. Ils précisait que la cohorte lumineale B était significativement associée à des patientes plus jeunes (p = 0,002) avec des grades de différenciation plus élevés (grade 3 : lum B = 45,1 % vs lum A = 20,2 %, p < 0,001) et un envahissement ganglionnaire plus important (N2-3 : lum B = 43,4 % vs lum A = 30,6 %, p < 0,001).

Avec un suivi médian de 7,9 ans (IQR : 6,6 – 9,2), les résultats généraux de l'étude montraient un **taux de survie sans maladie (DFS) à 8 ans plus élevé dans la cohorte lumineale A (80,8 %, IC 95 : 76,4 – 84,5) que dans la lumineale B (70,5 %, IC 95 : 66,5 – 74,2, p = 0,001 ; HR non ajusté = 1,40, IC 95 : 1,09 – 1,79, p = 0,008, HR ajusté = 1,17, IC 95 : 0,91 – 1,52, p = 0,229), bien que non significatif après ajustement.** De la même manière **le taux survie globale (OS) à 8 ans était plus important dans la cohorte lumineale A (91,6 %, IC 95 : 88,2 – 94,1) que dans la cohorte lumineale B (85,1 %, IC 95 : 81,7 – 87,9, p = 0,006) bien que la différence ne soit pas significative (HR non ajusté = 1,45, IC 95 : 1,01 – 2,10, p = 0,048 ; HR ajusté = 1,22, IC 95 : 0,83 – 1,80, p = 0,311).** **En analyse multivariée, l'envahissement ganglionnaire N4+ (correspondant à un des sous-groupes) était le seul facteur pronostique associé significativement à la DFS (HR = 2,16, IC 95 : 1,70 – 2,75, p < 0,001) et à l'OS (HR = 2,48, IC 95 : 1,73 – 3,56, p < 0,001) et ce de manière défavorable.**

Les auteurs indiquaient qu'aucune interaction significative n'était retrouvée entre le schéma dose dense et le sous-type lumineale en DFS (p = 0,603) ou en OS (p = 0,535). Toutefois, **dans la cohorte lumineale B le schéma DD était significativement associé à une meilleure DFS à 8 ans (SI : 67,1 % vs DD : 74,3 % ; HR ajusté = 0,76, IC 95 : 0,57 – 1,01, p = 0,060) et en OS (SI : 81,4 % vs DD : 88,9 % ; HR ajusté = 0,63, IC 95 : 0,41 – 0,98, p = 0,039).** **Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans la cohorte lumineale A ni en DFS à 8 ans (SI : 81,3 % vs DD : 80,5 % ; HR ajusté = 0,85, IC 95 : 0,57 – 1,29, p = 0,451) ni en OS à 8 ans (SI : 82,5 % vs DD : 91 % ; HR ajusté = 0,79, IC 95 : 0,42 – 1,46, p = 0,448).** **Enfin, la différence en DFS à 8 ans entre les cohortes lumineales A et B pour les patientes traitées par schéma standard était de 14,2 % (p = 0,002 ; HR ajusté = 1,23, IC 95 : 0,85 – 1,78, p = 0,262) et de 6,2 % pour le schéma DD (p = 0,153 ; HR ajusté = 1,12, IC 95 : 0,78 – 1,61, p = 0,552).** **En survie globale à 8 ans, la différence entre les deux cohortes était de 11 % (p = 0,005 ; HR ajusté = 1,37, IC 95 : 0,80 – 2,34, p = 0,252) pour le schéma SI alors qu'il n'était pas observé de différence pour le schéma DD (2,1 %, p = 0,436 ; HR ajusté = 1,05, IC 95 : 0,60 – 1,85, p = 0,859).** **Les auteurs précisait que les résultats de l'étude n'étaient pas significativement modifiés quand étaient retirées des analyses les tumeurs au statut HER2 indéterminé. [CONTE2020] (NP2)**

L'étude de *Del Mastro et al.* mettait à jour les données globales de l'essai GIM2. Une des analyses menées comparait les schémas dose dense (DD EC-P et DD FEC-P, cf. CONTE2020 ci-dessus) aux schémas à intervalle standard (SI EC-P et SI FEC-P, cf. CONTE2020 ci-dessus). Elle incluait 2003 patientes des 2091 randomisées dans l'essai, tous sous-types de cancers du sein confondus, ce qui constitue une limite à l'interprétation de certains résultats en cohorte globale de l'étude. Le groupe des bras traités par schéma dose-dense incluait 586 patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- sur 1089 (environ 53,8 %) et le groupe de bras traités par schéma à intervalle standard 545 sur 1002 (entre 52,6 et 56,2 %).

Avec un suivi médian 15,1 ans (IQR : 8,4 - 16,3), 343 (34 %) évènements de survie sans maladie étaient rapportés dans le groupe contenant les deux bras traités par schéma dose-dense et 409 (41 %) dans le groupe des deux bras traités par schéma à intervalle standard. **La survie sans maladie médiane était significativement plus élevée dans le groupe des deux bras traités par schéma dose-dense** que dans celui traité par schéma standard (HR = 0,77, IC 95 : 0,67 - 0,89, p = 0,004) avec des taux estimés de DFS à 15 ans respectifs de 61,1 % (IC 95 : 57,5 - 64,5) *versus* 52,5 % (IC 95 : 48,8 - 56,0). **La survie globale médiane était significativement améliorée dans le groupe de bras traités par dose dense** comparé au groupe de bras standards (HR = 0,72, IC 95 : 0,60 - 0,86, p = 0,0004). Les auteurs précisait que **ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée post-hoc ajustée pour les facteurs pronostiques en DFS, OS et survie sans cancer du sein invasif** (DFS : HR = 0,79, IC 95 : 0,69 - 0,92, p = 0,0021 ; OS : HR = 0,74, IC 95 : 0,61 - 0,89, p = 0,0018 ; iBCFS : HR = 0,74, IC 95 : 0,64 - 0,86, p < 0,0001). (NP2)

L'analyse en sous-groupe selon le statut des récepteurs hormonaux ne montrait pas d'association significative entre le schéma de CT et la DFS, ni l'OS. Bien que des effets significatifs en faveur des schémas dose dense étaient observés en DFS sur les tumeurs RH+ (DFS : HR = 0,82, IC 95 : 0,69 - 0,96 ; OS : HR = 0,78, IC 95 : 0,63 - 0,96) et sur les tumeurs RH- (DFS : HR = 0,65, IC 95 : 0,46 - 0,90 ; OS : HR = 0,58, IC 95 : 0,38 - 0,89, p = 0,012).

L'analyse en fonction du statut HER2 ne montrait pas d'association significative entre le type de schéma de CT et la DFS (HER2- : HR = 0,75, IC 95 : 0,62 - 0,90 ; HER2+ - : HR = 0,85, IC 95 : 0,63 - 1,15 ; HER2 inconnu : HR = 0,75, IC 95 : 0,52 - 1,07 ; p = 0,77).

L'analyse selon le sous-type histologique ne montrait pas d'association significative entre le type de schéma de CT et la DFS (RH+/HER2- : HR = 0,77, IC 95 : 0,66 - 0,94, p = 0,008 ; Triple neg : HR = 0,60, IC 95 : 0,36 - 1,01, p = 0,07 ; HER2+ : HR = 0,85, IC 95 : 0,63 - 1,14, p = 0,29 ; **p = 0,531**). (NP4) [DELMASTRO2022] (NP3)

Tableau 12 : Survie sans maladie (DFS) et survie globale (OS) des patientes atteintes de cancers du sein localisés selon le type de schéma de CT, à intervalle standard ou à dose dense, dans l'étude Del Mastro *et al.* [DELMASTRO2022]

	Groupe avec CT à intervalle standard (bras SI EC-P + bras SI FEC-P)	Groupe avec CT à intervalle dose dense (bras DD EC-P + bras DD FEC-P)
Nb évènements DFS	34 % (n = 343)	41 % (n = 409)
DFS à 15 ans pop. globale	61,1 % (IC 95 : 57,5 - 64,5)	52,5 % (IC 95 : 48,8 - 56,0)
HR DFS (non ajusté) pop. globale.	0,77 (IC 95 : 0,67 - 0,89) p = 0,004	
HR OS (non ajusté) pop. globale	0,72 (IC 95 : 0,60 - 0,86) p = 0,0004	
HR DFS (ajusté) pop. globale	0,79 (IC 95 : 0,69 - 0,92) p = 0,0021	
HR OS (ajusté) pop. globale	0,74 (IC 95 : 0,61 - 0,89) p = 0,0018	
HR iBCFS (ajusté) pop. globale	0,74 (IC 95 : 0,64 - 0,86) p <0,0001	
HR DFS tumeurs RH+	0,82 (IC 95 : 0,69 - 0,96)	p = 0,22
HR DFS tumeurs RH-	0,65 (IC 95 : 0,46 - 0,90)	
HR OS tumeurs RH+	0,78 (IC 95 : 0,63 - 0,96) p = 0,019	/
HR OS tumeurs RH-	0,58 (IC 95 : 0,38 - 0,89) p = 0,012	
HR DFS tumeurs HER2-	0,75 (IC 95 : 0,62 - 0,90)	p = 0,77
HR DFS tumeurs HER2+	0,85 (IC 95 : 0,63 - 1,15)	
HR DFS tumeurs HER2 inconnu	0,75 (IC 95 : 0,52 - 1,07)	
HR DFS sous-type RH+/HER2-	0,77 (IC 95 : 0,66 - 0,94) p = 0,008	p = 0,531
HR DFS sous-type HER2+	0,60 (IC 95 : 0,36 - 1,01) p = 0,07	
HR DFS sous-type triple négatif	0,85 (IC 95 : 0,63 - 1,14) p = 0,29	

1.3.2.2. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-

1.3.2.2.1. Évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

Les recommandations INCa – SFSPM 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques – Partie 2 » sont détaillées dans le « Chapitre 4 - Question n°22 – quand et comment évaluer la réponse (mammaire et ganglionnaire) à la chimiothérapie néoadjuvante (évaluation clinique, radiologique et histologique) ? » avec, pour rappel, les conduites à tenir suivantes :

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE A LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

- La pCR (mammaire et axillaire) est le meilleur indicateur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (Grade B).

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

Évaluation de la réponse mammaire

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

Évaluation de la réponse axillaire

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

Évaluation de la réponse histologique

- Aucun examen d'imagerie n'est recommandé pour évaluer la réponse axillaire, faute de performances suffisantes (Grade C).

Dans cette partie sont analysés 2 méta-analyses groupées, 2 essais cliniques randomisés de phase II et III, 4 études observationnelles rétrospectives de cohortes et une revue de la littérature [CORTAZAR2014, YAU2022, BOUGHEY2014, EARL2014, LOBEFARO2020, OMRANIPOUR2020, BATTISTI2019, HOUVENAEGHEL2022, TORRISI2021].

Méta-analyses groupées :

La méta-analyse groupée CTNeoBC de *Cortazar et al.* rassemble 12 essais cliniques prospectifs randomisés ayant des populations supérieures à 200 patientes, pour un total de 11955 patientes avec des tumeurs localisées de stade cT1 (n=785), cT2 (n=7328), cT3 (n=2439) et cT4a-c (n=781). On note également la présence de 4 % (soit n=482) de tumeurs inflammatoires (stade T4d). Parmi l'ensemble des patientes, 30 % étaient atteintes d'un cancer HER2- et 22 % (n=2761) d'un cancer RH+/HER2- dont 1936 tumeurs RH+/HER2- de grade 1/2 et 630 tumeurs RH+/HER2- de grade 3. De plus 46 % des patientes (n=5487) avaient une atteinte ganglionnaire détectée cliniquement. Tous les essais ont comparé des régimes de CTNA à base d'anthracyclines (ACy) et taxanes (Tax) suivis d'une chirurgie, sauf 2 qui ne concernaient que des populations HER2+.

Le taux global de pCR mammaire et ganglionnaire (définie ypT0/is ypN0) rapporté par la méta-analyse était de 18 % (IC 95 : 17-19). Pour les tumeurs RH+/HER2-, les taux de pCR à la suite de la CTNA étaient de 7,5 % (IC 95 : 6,3-8,7) et 16,2 % (IC 95 : 13,4-19,3) respectivement pour les tumeurs de grade 1-2 et de grade 3. Pour comparaison, les tumeurs triples négatives (TN) avaient un taux de pCR de 33,6 % (IC 95 : 30,9-36,4) et le taux de pCR des tumeurs HER2+ variait selon le statut RH et le traitement reçu entre 18,3 % et 50,3 % [CORTAZAR2014] (NP2).

Tableau 13 : Taux de pCR (ypT0/is ypN0) en fonction du sous-type histologique, grade histologique ou traitement reçu dans la méta-analyse de *Cortazar et al.* [CORTAZAR2014]

	pCR mammaire et ganglionnaire (ypT0/is ypN0) (%)
Total (n = 11955)	18 % (IC 95 : 17-19 %)
RH+/HER2- - grade 1/2 (n = 1986)	7,5 % (IC 95 : 6,3-8,7 %)
RH+/HER2- - grade 3 (n = 630)	16,2 % (IC 95 : 13,4-19,3 %)
HER2+/RH+ avec Trastuzumab (n = 385)	30,9 % (IC 95 : 26,3-35,8 %)
HER2+/RH+ sans Trastuzumab (n = 701)	18,3 % (IC 95 : 15,5-21,3 %)
HER2+/RH- avec Trastuzumab (n = 364)	50,3 % (IC 95 : 45,0-55,5 %)
HER2+/RH- sans Trastuzumab (n = 471)	30,2 % (IC 95 : 26,0-34,5 %)
Triple négatif (n = 1157)	33,6 % (IC 95 : 30,9-36,4 %)

Une seconde méta-analyse plus récente, issue des travaux de *Yau et al.*, portait sur 12 études dont 4 essais cliniques prospectifs (I-SPY1, I-SPY-2, ARTemis, un essai de l'IISGM) et 8 études de cohortes rétrospectives (MDACC, NEOREP, PROGECT, TransNEO, et des cohortes du Edinburgh Breast Unit au WGH Edinburgh, de la Clinique Mayo USA, du Netherlands Cancer Institute et de l'Université de Yale) avec un total de 5161 patientes (dont 1957 RH+/HER2-), ce qui en limite la portée. Les patientes étaient des adultes atteintes de cancers du sein de stade I à III sans ganglion sentinelle positif à la biopsie initiale, traitées par une CTNA (sans précision de chacun des régimes) suivie d'une chirurgie. Enfin il était significatif que les patientes concernées dans chacune des études ont reçu un traitement adjuvant par hormonothérapie ou anti-HER2, et une radiothérapie selon les standards de soin de leurs institutions (sans mention de traitements adjuvants par chimiothérapie). Cette méta-analyse utilisait le RCB (Residual Cancer Burden) comme score de réponse pathologique, outil préféré ici pour sa non-binarité permettant d'établir plusieurs classes progressives (0 à 3), où la pCR a pour équivalent la classe RCB-0.

Le taux global de RCB-0 dans l'étude était de 32,5 % (n=1676) et de seulement 11,1 % (n=217) pour les cancers de type RH+/HER2-. Il était également inférieur chez les RH+/HER2- par rapport aux autres sous-types avec en comparaison 36,5 % (n=313) pour les HER2+/RH+, 43,4 % (n=770) pour les triples négatifs et 65,7 % (n=376) pour les HER2+/RH-. La tendance était similaire pour le stade RCB-1 (maladie résiduelle minimale) avec un taux post-CTNA légèrement plus faible pour les tumeurs RH+/HER2- (10,8 %) que dans l'étude globale (12,8 %) ou pour les autres sous-types (20,1 % ; 12 % ; 11,7 % respectivement). À l'inverse, pour les catégories RCB-2 (maladie résiduelle modérée) et RCB-3 (maladie résiduelle étendue) les taux étaient systématiquement plus élevés pour les tumeurs RH+/HER2- (52,9 % et 25,2 % respectivement) que pour la cohorte globale (39,1 % et 15,6 %) et que pour les autres sous-types HER2+/RH+ (33,9 % et 9,6 %), triple négatif (33,3 % et 11,4 %) et HER2+/RH- (17,5 % et 5,1 %) [YAU2022] (NP2).

Tableau 14 : Évaluation de la réponse histologique post-CTNA par le score RCB : taux de réponse en fonction du sous-type histologique dans la méta-analyse de *Yau et al.* [YAU2022]

	RCB-0	RCB-1	RCB-2	RCB-3
Total (n = 5161)	32,5 % (n = 1676)	12,8 % (n = 662)	39,1 % (n = 2017)	15,6 % (n = 806)
RH+/HER2- (n = 1957)	11,1 % (n = 217)	10,8 % (n = 211)	52,9 % (n = 1036)	25,2 % (n = 493)
Triple négatif (n = 1774)	43,4 % (n = 770)	12,0 % (n = 212)	33,3 % (n = 590)	11,4 % (n = 202)
HER2+/RH+ (n = 858)	36,5 % (n = 313)	20,1 % (n = 172)	33,9 % (n = 291)	9,6 % (n = 82)
HER2+/RH- (n = 572)	65,7 % (n = 376)	11,7 % (n = 67)	17,5 % (n = 100)	5,1 % (n = 29)

Essais cliniques randomisés :

C'est également un des constats tirés de l'analyse de l'essai randomisé multicentrique de phase II ACOSOG Z1071 par *Boughey et al.* mené sur 701 patientes atteintes de cancer du sein (CS) primaire localisé de stade cT0 à T4, cN1 à N2, M0 dont 317 (45,7 %) de sous-type RH+/HER2- et toutes traitées par CTNA. Dans le détail, 13 % (n=90) des tumeurs étaient de stade T1, 55,3 % (n=383) de stade T2, 25,7 % (n=178) de stade T3 et 4,6 % (n=32) de stade T4. Neuf tumeurs étaient de stade T0 et une Tis.

74,9 % (n=540) des patientes ont reçu un régime à base d'anthracyclines (ACy) et taxanes (Tax), 17,2 % (n=119) un régime de taxanes sans ACy, 6,2 % (n=43) un régime d'ACy sans Tax et 1,7 % (n=12) un autre régime. Toutes les patientes atteintes d'un cancer HER2+ ont également reçu une thérapie anti-HER2. 60 % des patientes de l'étude ont ensuite été traitées chirurgicalement par mastectomie et 40 % par chirurgie conservatrice. On notera que 92,5 % des patientes RH+ ont reçu une hormonothérapie adjuvante. Il n'était pas mentionné de chimiothérapie adjuvante.

Le taux de pCR mammaire et ganglionnaire (ypT0/is ypN0) global de l'étude était de 28,1 % mais de seulement 11,4 % pour les cancers RH+/HER2-, contre 38,2 % pour les cancers triples négatifs et 45,4 % pour les formes HER2+ (p<0,0001). Le taux de pCR mammaire était de 33,6 % au total mais de 15,5 % pour les tumeurs RH+/HER2-, contre 47,1 % pour les formes triples négatives et 49,8 % pour les HER2+ (p<0,0001). Quant à la pCR ganglionnaire, son taux était de 41,1 % au global mais de 21,1 % pour les tumeurs RH+/HER2- contre 49,4 % pour les formes triples négatives et 64,7 % pour les HER2+ (p<0,0001). La réponse clinique complète ou partielle ne différait pas significativement ni entre les différents sous-types entre eux, ni entre les sous-types et la cohorte générale [BOUGHEY2014] (NP3).

Tableau 15 : Taux de pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Boughey et al. [BOUGHEY2014]

	Total (n = 694)	Triple négatif (n = 170)	HER2+ (n = 207)	RH+/HER2- (n = 317)	P (comparaison des 3 sous- types)
pCR (mammaire et ganglionnaire)	28,1 %	38,2 %	45,4 %	11,4 %	<0,0001
pCR mammaire	33,6 %	47,1 %	21,1 %	15,5 %	<0,0001
pCR ganglionnaire	41,1 %	49,4 %	64,7 %	21,1 %	<0,0001

Cette tendance sur les taux de pCR se retrouve aussi dans l'analyse par *Earl et al.* de l'essai randomisé multicentrique de phase III Neo-tAngo qui a inclus 831 patientes avec des cancers infiltrants de taille radiologique >20 mm, cN0 ou cN+ (stade cT4d inflammatoires de toutes tailles compris) dont 438 avec des tumeurs de type RH+/HER2-. L'étude comprenait 4 bras comparatifs de différents régimes de CTNA : 2 bras avec séquence standard : A = soit 4 cycles EC (épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines) puis 4 cycles de paclitaxel (175 mg/m² q 2 semaines) ; B = soit 4 EC90/600 + 4 paclitaxel puis gemcitabine (2000 mg/m² q 2 semaines) ; 2 bras avec les mêmes séquences mais inversées : soit C = 4 paclitaxel 175 puis EC90/600 ; soit D = 4 paclitaxel + gemcitabine 175/2000 puis 4 EC90/600. Toutes les patientes ont été traitées par chirurgie, sans plus de détails.

Le taux de pCR ganglionnaire et mammaire (ypT0/is ypN0) variait selon les bras de 15 % (IC 95 : 11-18) à 20 % (IC 95 : 16-24). Le taux de pCR pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- variait de 5 % (IC 95 : 2-9) à 10 % (IC 95 : 6-15) ; pour les autres sous-types, ce taux était toujours supérieur quel que soit le bras : de 29 % (IC 95 : 19-40) à 35 % (IC 95 : 25-47) pour les cancers du sein triple négatifs ; de 9 % (IC 95 : 4-19) à 32 % (IC 95 : 17-51) pour les cancers du sein HER2+ [EARL2014] (NP2).

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective monocentrique de *Lobefaro et al.* incluant 209 patientes adultes (≥ 18 ans) atteintes de cancer du sein de stade II et III avec une tumeur HER2 négative, dont 147 également RH+ (contre 62 de sous-type triple négatif). Toutes ont reçu une CTNA : soit 3 cycles d'AT (doxorubicine 60 mg/m² + paclitaxel 200 mg/m²) q 3 semaines, puis 3 cycles de CMF (cyclophosphamide 600 mg/m² + méthotrexate 40 mg/m² + fluorouracil 600 mg/m² à J1 et J8) q 4 semaines (bras A) ; soit les mêmes molécules en 4 cycles AT et 4 cycles CMF (bras B). Il doit être noté que ces protocoles de chimiothérapie à base de CMF ne sont plus utilisés pour traiter les cancers du sein en France depuis plus de 20 ans. Toutes les patientes ont ensuite été traitées par chirurgie (sans précision des techniques utilisées).

Le pCR (ypT0/is ypN0) globale de l'étude était de 13,9 % (n=29 patientes sur 209) ; le taux pour les formes RH+/HER2- était de 2,7 % (n=4/147) versus 40 % (n=25/65) pour le sous-type triple négatif (p=0,009). Dans la cohorte générale 28,7 % (n=64) des patientes ont connu un évènement de récurrence local et/ou distant, pour le bras A à 3 + 3 cycles ces évènements concernaient 30,6 % (n=34) des patientes contre 26,5 % (n=26) pour le bras B à 4 + 4 cycles (p=0,587). Aucune différence significative du taux de pCR n'a été observée entre les 2 bras de traitement dans la cohorte générale (bras A : 15,3 % vs bras B : 12,2 %, p=0,55). Aucune donnée de comparaison entre les deux bras de traitement n'était indiquée par sous-type histologique. [LOBEFARO2020] (NP4).

L'étude rétrospective multicentrique *Omrani pour et al.* a été menée sur une cohorte de 314 patientes atteintes de cancer de stade I à III, unifocal, d'histologie majoritairement canalaire (97,1 % vs 2,1 % lobulaire), uniquement de sous-type RH+/HER2-. Les patientes devaient avoir reçu une CTNA (sans précision du régime) suivie d'une chirurgie mammaire et axillaire. **L'étude a montré un taux de pCR (ypT0/is ypN0) de 14,6 % (n=46) avec dans le détail un taux de pCR mammaire de 25,2 % (n=79) et de pCR ganglionnaire de 30,9 % (n=97)** [OMRANIPOUR2020] (NP4).

L'étude rétrospective monocentrique de *Battisti et al.* a inclus 789 patientes avec un cancer du sein de stade I à III (3 % de stade I, 67,8 % de stade II et 29,2 % de stade III) dont 32,8 % sont HER2-/RE+ (62 % d'HER2- ; 56,3 % de RE+ ; 44,6 % de RP+). Toutes ont reçu une CTNA dont 98,5 % contenaient des taxanes et 92,2 % des anthracyclines. On notera que 38 % des cancers étaient HER2+ et qu'un traitement anti HER2 a été donné à 37,9 % des patientes de la cohorte totale. Ici bien que non précisé, il est admis que toutes les patientes étudiées ont reçu une chirurgie puisque nécessaire à l'évaluation de la pCR (sans distinction entre mastectomie et chirurgie conservatrice).

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) global de l'étude était de 33,2 % (n=264/789). Les auteurs décrivent un taux de pCR de 20,6 % (n=101/489) pour les tumeurs HER2- contre 54,3 % (n=163/300) pour les HER2+ (p<0,001) ; et un taux de pCR plus bas pour les tumeurs RE+ (26,1 %, n=116/444) que pour les RE- (43,9 %, n=148/345 ; p<0,001). De même le taux est plus bas pour les tumeurs RP+ (21,9 %, n=77/351) que pour les tumeurs négatives au RP (43,5 %, n=175/402 ; p<0,001). **In fine les tumeurs HER2-/RE+ avaient un taux de pCR de 14,2 % (n=32/259), le plus bas comparativement aux autres sous-types (triple négatif : 30 %, n=69/230 ; HER2+/RE+ : 45,4 %, n=84/185 ; HER2+/RE- : 68,7 %, 79/115 ; p<0,001).** À ce sujet, les auteurs considèrent leurs résultats en cohérence avec la littérature [BATTISTI2019] (NP4).

Enfin l'étude rétrospective de *Houvenaeghel et al* s'intéressait à l'utilisation de la CTNA dans le traitement des cancers précoces du sein à travers une cohorte de 1623 patientes non métastatiques ayant reçu une CTNA dont 594 de type RH+/HER2- (Luminal A et B confondus). Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical par mastectomie (55 %) ou par chirurgie conservatrice (45 %)

majoritairement accompagné d'un traitement chirurgical axillaire (curage : 61,4 % ; sentinelle : 21,6 % ; les deux : 15,9 % ; aucun : 1 %). Aucune précision n'était apportée sur les traitements adjuvants reçus.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0/sn/N1sn sans curage ou ypNx en absence de chirurgie) **global de l'étude était de 34,4 %**. L'analyse univariée indiquait une **corrélation significative entre la pCR et le sous-type tumoral** ($p < 0,0001$) **avec un taux de pCR de 7,6 % et 20,7 % pour les tumeurs de type Luminal A et Luminal B HER2-** contre 42,4 %, 62,7 % et 43,5 % respectivement pour les tumeurs de type Luminal B HER2+, HER2+/RE- et triple négatif. Cette **association significative était confirmée en analyse multivariée** ($p < 0,0001$). **En pCR mammaire les taux des sous-types RH+/HER2- sont inférieurs au taux global de l'étude et à ceux des autres sous-types** (Global : 40,8 % ; Lum A : 14,2 % ; Lum B HER2- : 28,8 % ; Lum B HER2+ : 49 % ; HER2+/RE- : 67,7 % ; TN : 49,1 %), **tout comme en pCR ganglionnaire ypN0 chez les patientes cN0** (Global : 40,4 % ; Lum A : 39,4 % ; Lum B HER2- : 42,9 % ; Lum B HER2+ : 48,6 % ; HER2+/RE- : 49,1 % ; TN : 33 %) **et chez les patientes cN1** (Global : 42,5 % ; Lum A : 18,3 % ; Lum B HER2- : 35 % ; Lum B HER2+ : 55,1 % ; HER2+/RE- : 66,7 % ; TN : 47,7 %). [\[HOUVENAEGHEL2022\]](#) (NP4)

Les résultats de ces différentes publications sont cohérents avec les conclusions de la revue de la littérature publiée par *Torrise et al.*, réalisée à partir des articles publiés sur la plateforme PubMed depuis 2010 qui concernent des cancers du sein de type RH+/HER2- (publications retenues à partir d'au moins 100 patientes et traitées par CTNA). Ils concluent que les taux de pCR (sans précision explicite de la définition) pour les cancers RH+/HER2-, se situent entre 0 et 8 % pour les tumeurs dites « Luminales A ». Pour les tumeurs « Luminales B », le taux peut aller jusqu'à 15-18 % mais se situe majoritairement autour de 10 % [\[TORRISI2021\]](#) (NP4).

1.3.2.2.2. Impact de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante sur les indicateurs de survie des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-

Les tumeurs RE+/HER2- présentent une réponse histologique plus faible à la chimiothérapie néoadjuvante que les autres sous-types moléculaires de cancers du sein. Un autre indicateur de la réponse au traitement est l'évaluation de la survie après un parcours thérapeutique incluant une CTNA.

Dans cette partie sont analysés 2 méta-analyses groupées, 1 essai clinique randomisé de phase II et 3 études observationnelles rétrospectives de cohortes [[CORTAZAR2014](#), [YAU2022](#), [BOUGHEY2017](#), [ANGELUCCI2013](#), [CROSBIE2023](#), [WEISS2018](#)].

Méta-analyses groupées :

La méta-analyse groupée de *Cortazar et al.* précédemment citée portait sur 12 essais cliniques randomisés de plus de 200 patientes chacun (avec 11955 patientes au total) ayant reçu une CTNA à base d'anthracyclines et taxanes puis une chirurgie. On notera que les patientes atteintes d'un cancer HER2+ ont reçu dans deux essais un traitement supplémentaire néoadjuvant par trastuzumab. Il est également indiqué que toutes les patientes avec une tumeur RH+ sont supposées avoir reçu une hormonothérapie d'une durée minimum de 5 ans.

Dans leur analyse, le suivi médian en survie sans évènement (EFS : Event-Free Survival) était de 5,4 ans (IC 95 : 5,33-5,44) et en survie globale (OS : Overall Survival) de 5,37 ans (IC 95 : 5,31-5,43). **Ils constatent une corrélation positive générale entre la pCR et la survie mesurée en survie sans évènement** (Hazard Ratio = 0,48, IC 95 : 0,43-0,54) **et pour la survie globale** (HR=0,36, IC 95 : 0,31-

0,42). Les patientes atteignant la pCR ont une OS et une EFS plus longue que celles avec une maladie résiduelle. Dans le sous-groupe RH+/HER2-, cette corrélation reste positive en EFS (HR=0,49, IC 95 : 0,43-0,71) et en OS (HR=0,43, IC 95 : 0,23-0,71) ; augmentée pour les tumeurs de grade 3 (OS : HR=0,29, IC 95 : 0,13-0,65). On notera que la corrélation pCR – survie est plus forte pour le sous-groupe HER2+ (EFS : HR=0,39, IC 95 : 0,31-0,50 ; OS : HR=0,34, IC 95 : 0,24-0,47) et encore plus pour les TN (EFS : HR=0,24, IC 95 : 0,18-0,33 ; OS : HR=0,16, IC 95 : 0,11-0,25), que pour les RH+/HER2-.

Toutefois leur méta-analyse groupée à l'échelle la comparaison intéressait (et non plus des patientes) retrouve trop peu de corrélation entre l'augmentation de fréquence de pCR et une survie augmentée en EFS (coefficient de corrélation R² : 0,03, IC 95 : 0-0,25) ou en OS (R² : 0,24, IC 95 : 0-0,70). Il en va de même quand cette analyse est menée par sous-type de cancer. Ainsi, les auteurs expriment ne pas pouvoir conclure que l'augmentation de la fréquence de la pCR est ici un indicateur optimal de l'amélioration de la survie, surtout dans les groupes où la corrélation à l'échelle des patientes est plus faible comme les RH+/HER2-. [CORTAZAR2014] (NP2).

Tableau 16 : Association entre la pCR et la survie globale (OS) ou sans événement (EFS), en fonction du sous-type histologique et du grade histologie dans la méta-analyse de Cortazar *et al.* [CORTAZAR2014]

	EFS – Survie sans événement (Hazard Ratio)	OS – Survie globale (Hazard Ratio)
Total (n = 11955)	0,48 (IC 95 : 0,43-0,54)	0,36 (IC 95 : 0,31-0,42)
RH+/HER2- (n = 2761)	0,49 (IC 95 : 0,43-0,71)	0,43 (IC 95 : 0,23-0,71)
RH+/HER2- - grade 1/2 (n = 1986)	0,63 (IC 95 : 0,38-1,04)	0,47 (IC 95 : 0,21-1,07)
RH+/HER2- - grade 3 (n = 630)	0,27 (IC 95 : 0,14-0,50)	0,29 (IC 95 : 0,13-0,65)
HER2+ (n = 1989)	0,39 (IC 95 : 0,31-0,50)	0,34 (IC 95 : 0,24-0,47)
Triple négatif (n = 1157)	0,24 (IC 95 : 0,18-0,33)	0,16 (IC 95 : 0,11-0,25)

Une seconde méta-analyse issue des travaux de *Yau et al.* portait sur 12 études (4 essais cliniques et 8 études de cohortes) avec un total de 5161 patientes (dont 1957 RH+/HER2-) atteintes d'une tumeur du sein de stade I à III (initialement pN0). Elles ont été traitées par une CTNA (sans précision de régime mais signalé comme divers) suivie d'une chirurgie. Les patientes concernées dans chacune des études ont reçu un traitement adjuvant par hormonothérapie ou anti-HER2 selon leurs statuts, et une radiothérapie selon les standards de traitement appliqués dans les institutions de soins où elles ont été traitées (sans mention de traitements adjuvants par chimiothérapie). Après avoir constaté que les tumeurs RH+/HER2- avaient la moins bonne réponse en RCB post-CTNA, les auteurs se sont intéressés au lien entre la réponse (mesurée par le score RCB) et la survie, avec un suivi médian de 56 mois.

Ils ont montré en analyse univariée dans la population totale de l'étude, une association entre l'augmentation du score RCB et la diminution de la survie sans événement (EFS) et de la survie sans

rechute distante (DRFS : Distant Relapse Free Survival) avec un HR significativement associé à l'augmentation d'une unité de score RCB de 1,82 (IC 95 : 1,73-1,91 ; $p < 0,001$) en EFS et de 1,86 (IC 95 : 1,76-1,97 ; $p < 0,001$) en DRFS. **Cette association entre un score RCB élevé et une survie diminuée (en EFS et DRFS) est également significative dans les 4 sous-types moléculaires décrits.** En analyse multivariée, cette association est conservée pour tous les sous-types de cancers du sein avec un HR significativement associé à l'augmentation d'une unité RCB ($p < 0,001$). **L'augmentation d'un point de score de RCB était significativement associée à une moins bonne survie sans événements pour la cohorte globale** (HR=1,69, IC 95 : 1,55-1,85) **et pour tous les sous-types** (triple nég. : HR=1,93, IC 95 : 1,74-2,13 ; HER2+/RH+ : HR=1,66, IC95 : 1,45-1,97 ; HER2+/RH- : HR=2,09, IC 95 : 1,73-2,53) **dont le sous-type RH+/HER2-** (HR = 1,55, IC 95 : 1,41 - 1,71). Les auteurs indiquaient que **la relation entre le RCB et la survie en EFS n'était pas linéaire pour le sous-type RH+/HER2-**. **De ce fait, chez ces patientes un score RCB0 ou RCB1 était associé à des taux d'EFS similaires.** En analyse multivariée et ajustée aux caractéristiques de bases des patientes des sous-groupes, cette association restait confirmée. [YAU2022] (NP2).

Essais cliniques randomisés :

La suite des travaux de *Boughey J. et al.* Déjà évoqués dans la partie précédente, s'attache au suivi à long terme de l'essai clinique randomisé de phase II ACOSOG Z71071 afin d'étudier la réponse à la CTNA suivie d'une chirurgie en termes de survie des patientes cT0-4 avec atteinte ganglionnaire cN1-2 M0. Pour rappel, toutes les patientes ont reçu une CTNA dont 74,9 % (n=540) un régime à base d'anthracyclines (Acy) et taxanes (Tax), 17,2 % (n=119) un régime de taxanes sans Acy, 6,2 % (n=43) un régime d'Acy sans Tax et 1,7 % (n=12) un autre régime. Toutes les patientes atteintes d'un cancer HER2+ ont reçu en plus de leur CTNA une thérapie anti-HER2. Au sein de l'étude, 60 % des patientes ont ensuite été chirurgicalement traitées par mastectomie et 40 % par chirurgie conservatrice. De plus 92,5 % des patientes RH+ ont reçu une hormonothérapie de manière adjuvante. Il n'est pas mentionné de chimiothérapie adjuvante.

Après un suivi médian de 4,1 ans, la survie spécifique au cancer du sein (BCSS : Breast Cancer Specific Survival) à 5 ans était de 83,4 % (IC 95 : 79,2-86,8) et la survie globale (OS) à 5 ans de 80,5 % (IC 95 : 76,1-84,2) pour l'ensemble de la cohorte. **La survie à 5 ans était significativement meilleure pour les patientes ayant atteint une pCR que pour celles avec une maladie résiduelle, en BCSS** ($p < 0,0001$) **comme en OS** ($p < 0,0001$). Dans une analyse menée par sous-type, **bien que les tumeurs RH+/HER2- aient le plus bas taux de pCR** ($p < 0,0001$), **les patientes de ce sous-type ayant atteint une pCR avaient le meilleur taux de BCSS à 5 ans tous sous-types moléculaires confondus** (RH+/HER2- : 100 % vs 96 % HER2+ vs 89,8 % TN ; $p = 0,018$). Cette tendance était similaire en OS (RH+/HER2- : 97,1 % vs 94,6 % HER2+ vs 87,8 % TN ; $p = 0,086$) bien que non significative. **Les patientes RH+/HER2- avec une maladie résiduelle avaient une survie en BCSS comme en OS, significativement inférieures à celles des patientes avec des cancers HER2+ mais supérieures à celles des patientes atteintes de cancer triple négatif.** Les auteurs ont conclu que **leur étude permettait de considérer la pCR comme un « indicateur fort » de la survie pour les cancers RH+/HER2- avec atteinte ganglionnaire. Ils ont cependant nuancé ce constat en rappelant** que ce sous-type histologique de cancers du sein pourrait nécessiter un suivi plus long, plutôt de l'ordre de plus de 10 ans. Ils ont également pointé le fait que, dans cette étude, les patientes RH+/HER2- ont majoritairement été traitées par HT alors qu'il n'est pas clairement indiqué les traitements adjuvants proposés aux autres patientes [BOUGHEY2017] (NP3).

Tableau 17 : Taux de survie spécifique au cancer du sein (BCSS) et globale (OS) à 5 ans des patientes ayant ou non atteint une pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de *Boughey et al.* [BOUGHEY2017]

	Total	Triple négatif	HER2+	RH+/HER2-	P (comparaison des 3 sous- types)
En cas de PCR : Survie spécifique au cancer du sein (BCSS)	83,4 % (IC 95 : 79,2- 86,8)	89,8 % (IC 95 : 78,8- 95,3)	96 % (IC 95 : 83,6- 99,1)	100 %	0,018
En cas de pCR : Survie Globale (OS)	80,5 % (IC 95 : 76,1- 84,2)	87,8 %	94,6 %	97,1 % (IC 95 : 80,9- 99,6)	0,086
En cas de non-PCR : Survie spécifique au cancer du sein (BCSS)	78,3 % (IC 95 : 70,4- 84,3)	65,8 % (54,5-74,9)	95,8 % (IC 95 : 81,4- 99,1)	78,3 % (IC 95 : 70,4- 84,3)	<0,0001
En cas de non-PCR : Survie Globale (OS)	/	64,4 %	92,8 %	74,4 % (IC 95 : 66,2- 80,9)	<0,0001

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude de cohorte rétrospective monocentrique d'*Angelucci et al.* Regroupait 409 patientes atteintes de cancers du sein localement avancés (sans plus de détails sur le stade à l'inclusion) dont 211 tumeurs RH+/HER2-. Toutes ont reçu une CTNA, de régimes variés : 58 % ont reçu un régime à base d'anthracyclines et taxanes. 94 des patientes atteintes d'un cancer HER2+ ont reçu une thérapie anti-HER2 néoadjuvante. Les patientes RH+ ont reçu une hormonothérapie adjuvante sur 5 ans. Aucune mention n'est faite de l'utilisation de chimiothérapie adjuvante.

Dans cette étude, **5,7 % des patientes RH+/HER2- ont atteint la pCR (ypT0/is ypN0)** ; ce taux est inférieur au taux de pCR global de la cohorte (14,9 %) et significativement inférieur à celui des autres sous-types histologiques. Le suivi médian de l'étude était de 42,1 mois (intervalle : 0,8-147,3). **L'analyse sur la cohorte globale a permis de conclure que la pCR n'est, ici, pas un facteur pronostique significatif de la survie sans rechute à distance (DRFS : Distant Relapse Free Survival), ni de la survie globale (OS).** Toutefois **si les patientes RH+/HER2-, qui représentent 51,9 % de la cohorte totale, sont exclues de cette analyse, alors la pCR redevient un facteur pronostique significatif de la DRFS (HR=0,37, IC 95 : 0,19-0,72 ; p=0,028) et de même pour l'OS (HR=0,34, IC 95 : 0,16-0,77 ; p=0,06) bien que non significatif.** Aussi des différences significatives de survie sont observées entre les différents sous-types moléculaires en DRFS (p=0,006) et en OS (p=0,006), **les tumeurs RH+/HER2- présentant le meilleur pronostic pour les deux indicateurs (toujours sur le même intervalle de temps de suivi) [ANGELUCCI2013] (NP4).**

L'étude rétrospective monocentrique de *Crosbie et al.* Est basée sur 496 dossiers de patientes atteintes de « cancer du sein précoce » parmi lesquelles 328 de type RH+/HER2- dont 70,1 % (n=121) de stade I à III et 29,9 % (n=98) de stade indéterminé (limite importante pour l'interprétation de cette étude concernant la population d'intérêt de cette synthèse) ; les 168 autres patientes de la cohorte avaient des cancers de type triple négatif dont 86,3 % (n=135) de stade I à III et 13,7 % (n=23) de stade indéterminé. Parmi les patientes atteintes d'un cancer triple négatif 95,2 % ont reçu un traitement par CTNA (dont 51,8 % (n=87) un régime à base de cyclophosphamide + doxorubicine + paclitaxel et 4,2 %

(n=7) un régime de type cyclophosphamide + docétaxel). Parmi les patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2-, 56,1 % ont reçu une CTNA (dont 26,5 % (n=87) à base de cyclophosphamide + doxorubicine + paclitaxel et 6,1 % (n=20) à base de cyclophosphamide + docétaxel) et 21,6 % ont reçu une HT néoadjuvante. Toutes ont également reçu un traitement par chirurgie.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) global de l'étude était de 16,1 % (n=80). Il était plus faible pour le sous-type RH+/HER2- (6,1 %, n=20) et plus élevé pour le sous-type triple négatif (35,7 %, n=60). On notera que le statut de pCR est inconnu pour 10,5 % des patientes de l'étude (n=52). Parmi les femmes RH+/HER2- ayant atteint une pCR, 85 % ont reçu une CTNA, ce chiffre étant plus faible que pour le sous-type triple négatif parmi lequel 96,7 % des femmes ayant reçu une CTNA, ont atteint la pCR.

Le suivi médian de l'étude était de 43,4 mois (intervalle : 1,7-116,4). **92 patientes sont décédées (18,5 %) pendant l'étude. Par sous-type, moins de patientes atteintes de cancers RH+/HER2- (16,8 %) sont décédées que de femmes atteintes de cancer triple négatif (22 %).** Dans chacun des sous-types, **moins de patientes sont décédées lorsque la pCR avait été atteinte que dans le cas contraire (RH+/HER2- : pCR 0,0 % vs non-PCR 19,3 % ; TN : pCR 5 % vs 31,4 %).** **En termes de survie sans progression (PFS : Progression Free Survival), moins de patientes RH+/HER2- ont progressé ou sont décédées (22,9 %) que de patientes avec des cancers triples négatifs (29,8 %) [CROSBIE2023] (NP4).**

Tableau 18 : Taux de pCR et de décès ou progression des patientes ayant ou non atteint une pCR en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Crosbie et al. [CROSBIE2023]

	Total (n = 496)	RH+/HER2- (n = 328)	Triple négatif (n = 168)
pCR (mammaire et ganglionnaire)	16,1 % (n = 80)	6,1 % (n = 20)	35,7 % (n = 60)
Taux de décès	18,5 % (n = 92)	16,8 %	22 %
En cas de pCR : Taux de décès	/	0 %	5 %
En cas de non-PCR : Taux de décès	/	19,3 %	31,4 %
Taux de progression ou de décès	25,2 % (n = 125)	22,9 %	29,8 %
En cas de pCR : Taux de progression ou de décès	/	0 %	8,3 %
En cas de non-PCR : Taux de progression ou de décès	/	26,3 %	41,9 %

L'étude rétrospective de Weiss et al. s'intéressait à la réponse en survie sans progression des patientes atteintes de cancers du sein primaire traité par CTNA puis chirurgie et ayant atteint la pCR d'après l'examen pathologique post chirurgical. L'étude intégrait 157 patientes atteintes tumeurs de sous-type RH+/HER2- (21,8 %), 310 (43,3 %) de HER2+ et 236 (32,7 %) de triple négatif, ainsi que 18 (2,5 %) de sous-type inconnu. L'étude avait pour objectif de mesurer la PFS selon le type de CTNA reçu et classifiait les 721 patientes en 4 groupes tels que : les patientes ayant reçu une CTNA à base d'adriamycine (doxorubicine) + Taxanes (A+T : n = 367, 50,9 % des patientes), celles ayant reçu une CTNA à base

d'adriamycine seulement (A : n = 56, 7,8 %), celles ayant reçu de l'adriamycine + un anti HER2 (A+HER2 : n = 227, 31,7 %) et celles ayant reçu une CTNA au choix de l'oncologue traitant (*i.e.* tout autre régime, pouvant inclure aussi des taxanes et/ou d'autres agents utilisés en essais cliniques : Provider's Choice, PC : n = 71, 9,8 %). La durée médiane de CTNA était de 6 mois (intervalle : <1 à 12 mois). Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical soit par mastectomie partielle ou totale et/ou curage ganglionnaire ou technique sentinelle. De plus 27 % des patientes ont reçu une CTA, 36 % une HT et 77,5 % une radiothérapie adjuvante.

Avec un suivi médian des patientes sans récurrence de 7,1 ans (intervalle : 0,02 – 16,7) et des patientes avec récurrence de 7,4 ans (percentiles 5-95 : 3,2 – 12,3) les auteurs indiquaient un nombre total d'évènements de récurrence ou décès de 85 (dont 40 récurrences et décès, 23 récurrences sans décès et 22 décès sans récurrence). **Lors de l'analyse de survie les auteurs n'observaient pas de différence en RFS entre les différents groupes de traitement (p = 0,45) avec une RFS à 5 ans de 93 % (IC95 : 86 - 100) pour le groupe de traitement A, 91 % (IC95 : 88 - 94) pour le groupe A+T, 93 % (IC95 : 89 - 96) pour le groupe AT + HER2 et 85 % (IC95 : 78 – 94) pour le groupe PC. Aucune différence n'était observée entre les patientes atteintes de tumeurs de sous-types différents (HER2+/RH- : 91 % ; HER2+ : 92 % ; TN : 90 % ; p = 0,26).** En analyse multivariée les auteurs indiquaient ne pas percevoir de différence significative entre les différents groupes de traitements. Les seuls facteurs montrant une différence significative étaient l'âge des patientes (21-40 ans vs 41-60 ans : HR = 2,0, IC95 : 1,05 – 3,82, p = 0,036 ; >60 ans vs 41 – 60 ans : HR = 2,04, IC95 : 1,01 – 4,15, p = 0,048) et le stade IIIC comparé au stade IIA (HR = 2,26, IC95 : 1,11 – 4,61, p = 0,024). **Les auteurs concluaient que la RFS post-chirurgicale des patientes traitées par CTNA ayant atteint la pCR n'était pas significativement influencée par le type de régime de CTNA reçu.** [WEISS2018] (NP4)

1.3.2.3. Bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante seule comparée à la chimiothérapie adjuvante

Dans cette partie sont analysées 2 études sur un essai clinique de phase III, ainsi que 2 études observationnelles rétrospectives de cohortes [FISHER1998, WOLMARK2001, ZHANG2023, ZEIDMAN2020].

Essai clinique randomisé :

Les résultats de l'essai pivot randomisé de phase III NSABP protocole B-18 étaient analysés dans les travaux de *Fisher et al.* et de *Wolmark et al.* Cet essai portait sur une cohorte de 1523 patientes atteintes de cancer du sein considéré opérable de stade cT1-3 N0-1 M0, randomisées et stratifiées (selon l'âge, les stades cT et cN) en deux groupes. Aucune distinction n'était faite selon les statuts RH et HER2, ce dernier n'a pas été évalué sur cette étude ancienne. Les deux groupes ont reçu une chimiothérapie avec un régime composé de 4 cycles de doxorubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ; le premier groupe a reçu la CT avant le traitement chirurgical et le second après. On notera que les patientes ont toutes reçu une chirurgie et une radiothérapie (soit juste après la chirurgie si bras CTNA soit après la CTA si bras CTA) et les patientes de 50 ans ou plus ont toutes reçu du Tamoxifène 20 mg/jour pendant 5 ans (indépendamment du statut RE ou PR).

Dans le **groupe traité par CTNA, une réponse clinique complète a été observée (cCR) dans 36 % des cas (n=248) et la pCR (ypT0/is ypN0) dans 13 % (n=89) ; une progression a été observée dans 3 % des cas (n=22) et une maladie stable dans 17 % (n=118). Aucune différence significative n'a été observée**

en survie à 5 ans avec les indicateurs de DFS (CTNA : 67,3 % vs CTA : 66,7 %, p=0,99), **DDFS** (CTNA : 73,2 % vs CTA : 73,3 %, p=0,70) **ou survie globale** (CTNA : 80 % vs CTA : 79,6 %, p=0,83). Les auteurs ont soulevé trois points de conclusion : 1) le schéma de CTNA n'augmente pas, ni ne diminue la survie comparée à la CTA de même régime ; 2) il existe une association entre la réponse à la CTNA (utile à l'évaluation intermédiaire de l'évolution de la maladie) et le pronostic des patientes ; 3) la CTNA permet d'augmenter les chances de chirurgie conservatrice du sein. Il est à noter que cette étude n'a pas réalisé d'analyse spécifique pour les sous-types RH+/HER2-. [FISHER1998] (NP2).

Une étude complémentaire menée par *Wolmark et al.* a analysé la **survie à 9 ans** des patientes de cet essai. **Le résultat ne différait pas significativement entre les deux bras de l'essai, avec une survie globale de 69 % pour le bras CTNA et 70 % pour le bras CTA** (p=0,80). **Aucune différence n'a été observée concernant la DFS** (CTNA : 55 % vs CTA : 53 %, p=0,50). De plus, les auteurs ont confirmé l'association entre réponse tumorale à la CTNA et le pronostic des patientes (toujours sans avoir mené d'analyse spécifique sur les tumeurs RH+/HER2-). [WOLMARK2001] (NP2).

Tableau 19 : Taux des indicateurs de survie sans maladie (DFS), survie sans maladie à distance (DDFS) et survie globale (OS) en fonction du traitement de chimiothérapie (essai clinique NEST) études de Fisher et al. et Wolmark et al. [FISHER1998, WOLMARK2001]

	DFS (5 ans)	DFS (9 ans)	DDFS	OS (5 ans)	OS (9 ans)
CT Néoadjuvante	67,3 %	55 %	73,2 %	80 %	69 %
CT Adjuvante	66,7 %	53 %	73,3 %	79,6 %	70 %
p	0,99	0,50	0,70	0,83	0,80

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective de *Zhang et al.* issue de la base SEER-Medicare est construite sur une cohorte de 8495 patientes âgées de 66 ans ou plus, atteintes d'un cancer du sein invasif de stade I à III, dont plus de 4452 de sous-type RH+/HER2-. L'étude a comparé les résultats en survie globale (OS) et survie sans récurrence (RFS) entre les patientes ayant reçu une CTA (79,2 %) versus une CTNA (20,8 %) (sans précision des régimes de chimiothérapie). L'étude a un suivi médian de 48 mois (IQR : 43).

Les ratios de taux de survie globale ne montrent pas de différence significative entre un traitement par CTNA (versus par CTA) pour les tumeurs RH+/HER2- de stade I-II (HR=1,226, IC 95 : 0,863-1,742, p=0,2561, p^{ajustée}=0,3073) **et de stade III** (HR=1,712, IC 95 : 1,062-2,761, p=0,0273, p^{ajustée}=0,1068) bien qu'une tendance en défaveur de la CTNA soit constatée. **La même tendance non significative est observée en RFS** (stade I-II : HR=1,305, IC 95 : 1,007-1,693, p=0,0445, p^{ajustée}=0,1068 ; stade III : HR=1,379, IC 95 : 0,945-2,010, p=0,0953, p^{ajustée}=0,1634). On note qu'**après ajustement statistique des analyses, aucun des résultats de survie de l'étude n'était significatif dans aucun des sous-types moléculaires**, ce qui apparaît cohérent avec la tendance générale de la littérature ne montrant pas de différence de survie des patientes entre ces deux traitements [ZHANG2023] (NP4).

Tableau 20 : Ratio des taux de survie sans rechute (RFS) et de survie globale (OS) des patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- en fonction du traitement par chimiothérapie néoadjuvante vs adjuvante dans l'étude rétrospective de Zhang *et al.* [ZHANG2023]

	RFS CT néoadjuvante vs CT adjuvante	OS CT néoadjuvante vs CT adjuvante
Stade I-II	HR = 1,305 (IC 95 : 1,007-1,693)	HR = 1,226 (IC95 : 0,863-1,742)
p / p ^{ajustée}	0,0445 / 0,1068	0,2561 / 0,3073
Stade III	HR = 1,379 (IC 95 : 0,945-2,010)	HR = 1,712 (IC95 : 1,062-2,761)
p / p ^{ajustée}	0,0953 / 0,1634	0,0273 / 0,1068

L'étude rétrospective de *Zeidman et al.* a analysé les données de 134 574 patientes atteintes de cancers de sous-type RH+/HER2- et de stade clinique IIA, B et III, issues de la National Cancer Database (NCD) américaine, et traitées soit par CTNA (21,7 %, n=29339) soit par CTA (78,3 %, n=105324), sans précision apportée sur les modalités de chimiothérapie. Toutes ont aussi reçu un traitement chirurgical. Les auteurs ont tout d'abord constaté une augmentation de l'usage de la CTNA qui passe de 19,7 % en 2010 à 24,2 % en 2015. Ils ont également présumé que cette utilisation augmentait avec les stades cT3 et 4, ainsi qu'avec l'envahissement ganglionnaire.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) des patientes ayant reçu une CTNA était de 8,3 %. L'histologie de bas grade peu ou pas différenciée ou la négativité d'un des récepteurs hormonaux étaient des facteurs pronostiques favorables à l'atteinte de la pCR contrairement à un âge >50 ans ou un stade clinique élevé (sans distinction du type histologique). **Le taux de patientes au statut ganglionnaire initial cliniquement positif devenu négatif à l'examen pathologique était de 21 % chez les patientes traitées par CTNA,** avec des facteurs pronostiques similaires. **Au total le taux de patientes ayant reçu un traitement chirurgical conservateur du sein était de 39,3 % et le taux de patientes traitées par mastectomie de 60,7 %.** Les auteurs indiquaient que parmi les patientes ayant reçu une CTA, 29,4 % ont eu un traitement conservateur. Tandis que parmi les patientes ayant reçu une CTNA, le taux de traitement conservateur était de 38,6 %. **Le taux de recours au curage axillaire était de 60,4 % chez les patientes ayant reçu une CTA contre 45,3 % chez celles ayant reçu une CTNA.** Toutefois il doit être noté que ces données sont présentées dans le tableau n°2 de l'étude intitulée « facteurs impactant la réponse histologique complète (pCR : ypT0) chez les patientes ayant reçu une CTNA, n = 29 250 » qui compare les facteurs associés à l'obtention (ou non) de la pCR pour les patientes ayant reçu une CTNA et non pas les données comparatives selon le type de traitement reçu. Les résultats indiqués dans le texte ne sont pas correctement retrouvés dans les tables de données indiquées, ce qui rend l'analyse ardue [ZEIDMAN2020] (NP4).

1.3.2.4. Bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante *versus* d'autres traitements

Le sous-type de tumeurs RE+/HER2-, parce que moins bon répondeur à la CTNA comparé aux autres sous-types, est par son hormono-sensibilité une cible d'intérêt pour les traitements par hormonothérapie. Des études ont été menées pour évaluer leur utilité en usage néoadjuvant.

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, seul l'inhibiteur de l'aromatase létrozole dispose d'une indication en situation néoadjuvante (cf. RCP du médicament)¹² : « Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ».

1.3.2.4.1. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormonothérapie néoadjuvante

Essai clinique randomisé :

L'essai randomisé NEST de phase III décrit par *Kim et al.* a été mené sur une cohorte, issue de 7 centres du Korean Breast Cancer Society Group, composée de 174 patientes atteintes de cancers RH+/HER2-. Toutes étaient préménopausées, âgées de 20 à 50 ans, avec un statut ganglionnaire pN+, un statut M0 et un cancer non inflammatoire, donc par défaut de stade IB à IIIC. La cohorte était randomisée et stratifiée en deux bras, chacun avec un traitement systémique préopératoire de 24 semaines tel que : soit une CTNA (n=95) de 4 cycles d'adriamycine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines puis 4 cycles de docétaxel 75 mg/m² q 3 semaines ; soit une HTNA (n=92) par tamoxifène 20 mg quotidien avec suppression de la fonction ovarienne par acétate de goséréline 3,6 mg q 4 semaines. Toutes les patientes ont effectué une IRM avant et à la fin du traitement néoadjuvant reçu (*i.e.* avant le traitement chirurgical reçu). Pendant le traitement néoadjuvant, des mesures de la taille tumorale par pied à coulisse ont été effectuées (q 3 semaines pour le groupe CTNA et q 4 semaines pour le groupe HTNA). *In fine*, 174 patientes soit 87 par bras ont reçu le traitement néoadjuvant qui leur était attribué.

Le taux de réponse clinique (CR) était en faveur de la CTNA, en mesure par IRM avec 83,7 % vs 52,9 % pour le bras HTNA (différence : 30,8 %, IC 95 : 17,6-44, p<0,001) **comme en mesure par pied à coulisse avec 83,9 % vs 71,3 %** (différence : 12,6 % IC 95 : 0,4-24,9, p=0,046). De plus **le taux de pCR (ypT0 ypN0) était plus élevé pour la CTNA avec 3,4 % (vs 1,2 % HTNA, p<0,005) ; et la réponse ganglionnaire complète était meilleure avec 13,8 % (vs 4,9 % HTNA, p<0,005)**. Au-delà d'une meilleure réponse clinique et ganglionnaire, les auteurs ont constaté une tendance non significative de la CTNA à obtenir un meilleur taux de conversion à la chirurgie conservatrice des patientes (préorientées pour une mastectomie totale) avec 13,8 % (vs 11,5 % pour l'HTNA, p=0,531). Bien qu'ils concluent à une meilleure réponse clinique des patientes préménopausées ayant reçu une CTNA qu'une HTNA par inhibiteur de l'aromatase, ils ont noté la **présence d'effets indésirables graves (grade 3 ou +) plus importante pour les patientes ayant reçu une CTNA** (21,8 % vs 0 % pour HTNA). Cet essai n'inclut, par contre, aucune étude sur la survie comparative des deux groupes. [KIM2020] (NP2)

¹² <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64492112&typedoc=R>

Tableau 21 : Différents taux de réponse cliniques mesurés en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante dans l'étude rétrospective de Kim *et al.* [KIM2020]

	CR (IRM)	CR (pied à coulisse)	pCR	pCR ganglionnaire	Conversion à la chir. conservatrice	Effets indésirables (≥ grade 3)
Chimiothérapie Néoadjuvante	83,7 %	83,9 %	3,4 %	13,8 %	13,8 %	21,8 %
Hormonothérapie Néoadjuvante	52,9 %	71,3 %	1,2 %	4,9 %	11,5 %	0 %
p-value	<0,001	0,046	<0,005	<0,005	0,531	/

L'étude de *Gwark et al.* basée sur ce même essai NEST de phase III a évalué le taux de curage axillaire dans la population de l'essai. Après les traitements néoadjuvants, 170 patientes ont reçu une chirurgie dont 87 dans le bras traité par CTNA et 83 dans celui traité par HTNA. **Dans cette étude, le taux déclaré d'atteinte de la pCR** (non définie mais supposée ypT0 ypN0) **était de 8 % des patientes du bras CTNA (contre 1,2 % du bras HTNA, p=0,064)** ; celui de la **pCR mammaire était de 10,3 % pour le bras CTNA (vs HTNA : 1,2 %, p=0,018)** et le **taux de pCR ganglionnaire était de 13,8 % pour le bras traité par CTNA (vs HTNA : 4,8 %, p=0,045)**. On note que certains de ces chiffres, dont les taux de pCR, sont différents de ceux présentés dans l'étude précédente pour le même essai.

D'après cette étude, **le taux de recours au curage axillaire dans le bras traité par CTNA était de 56,3 %, plus faible que pour le bras traité par HTNA qui était de 71,1 % (p=0,046)**. De plus, **le taux de ganglions réséqués était également plus faible dans le bras CTNA (\bar{x} : 11,74 CTNA vs 14,96 HTNA, p=0,003) et une plus faible positivité des ganglions post-traitement par chimiothérapie néoadjuvante était retrouvée (\bar{x} : 2,92 CTNA vs 14,96 HTNA, p=0,000)**. Toutefois, avec un suivi médian de 67,3 mois, les auteurs ont observé **plus de récidives enregistrées dans le bras CTNA** : 19 (dont 12 métastatiques) contre 12 dans le bras HTNA (toutes métastatiques). **Quant à la survie à 5 ans, aucune différence n'a été constatée entre les deux bras** en survie globale (OS : CTNA 97,5 % vs HTNA 94,7 %, p=0,304), ni en survie sans maladie (DFS : CTNA 77,2 % vs 84,8 %, p=0,166), ni en survie sans rechute ganglionnaire (ARFS : CTNA 97,5 % vs 100 %, p=0,077). **[GWARK2021] (NP3)**

Tableau 22 : Différents taux de réponse histologiques et cliniques mesurés et de survie à 5 ans en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante dans l'étude rétrospective de Gwark *et al.* [GWARK2021]

	Chimiothérapie néoadjuvante	Hormonothérapie néoadjuvante	p
pCR mammaire	10,3 %	1,2 %	0,018
pCR ganglionnaire	13,8 %	4,8 %	0,045
Recours au curage ganglionnaire	56,3 %	71,1 %	0,046
Nombre de ganglions réséqués (moyenne)	11,74	14,96	0,003

Positivité des ganglions post-traitement (moyenne)	2,92	14,96	0,000
Nombre de récurrences observées	19	12	/
Dont nombre de récurrences métastatiques	12	12	/
ARFS (5 ans)	97,5 %	100 %	0,077
DFS (5 ans)	77,2 %	84,8 %	0,166
OS (5 ans)	97,5 %	94,7 %	0,304

Étude rétrospective de cohorte :

Une étude rétrospective de cohorte par *Zhang et al.* issue de la Taiwan Cancer Register Database a inclus 640 patientes atteintes de cancers de stade IIB à IIIC, HER2- et considérés comme « fortement RH+ » (*i.e.* présence >50 % de marquages nucléaires pour le RE ou Score Allred 6-8). Deux groupes de patientes ont été formés sur la base du traitement reçu : un groupe ayant reçu une CTNA de 4 cycles à base d'anthracyclines et/ou de taxanes *q* 3 semaines (n=495), et un groupe ayant reçu une HTNA à base d'inhibiteurs de l'aromatase pour les patientes ménopausées ou de tamoxifène et/ou IA avec SFO (suppression de la fonction ovarienne) par analogue de la GnRH pour les patientes préménopausées. Toutes ont reçu une chirurgie, dans des proportions similaires dans les deux groupes, avec 40 % de chirurgie conservatrice et 60 % de mastectomie au global. Le temps de suivi médian de cette étude était de 60,6 mois (écart interquartile : 47,2-73,9) pour le groupe CTNA et de 55,4 mois (41,8-69,7) pour le groupe HTNA.

Dans cette étude, **le taux de pCR (ypT0/is ypN0) pour le groupe traité par CTNA était de 12,5 % (n=67) contre 6,2 % (n=9) pour le groupe traité par HTNA (p<0,001).** Bien qu'il n'y ait pas ici de différence significative dans le taux de recours à la chirurgie conservatrice, on note une **réduction du stade clinique (downstaging) en faveur du groupe CTNA** avec 34,7 % (*vs* HTNA : 20 %, p<0,001). Quant au pronostic des patientes, **le taux de décès était significativement inférieur dans le groupe ayant reçu la CTNA avec 14,3 % (n=71) (*vs* HTNA : 26,2 %, n=38 ; p=0,0025).** **Le taux de survie globale (OS) à 6 ans étaient en faveur des patientes ayant reçu une CTNA (p<0,001, mais chiffres non détaillés).** [ZHANG2021] (NP4)

1.3.2.4.2. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormonothérapie néoadjuvante associée à un inhibiteur de CDK4/6

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, aucun inhibiteur de CDK4/6 disponible sur le marché français ne dispose d'une indication d'AMM en situation néoadjuvante dans le traitement des cancers du sein.

Essais cliniques randomisés :

Les études de *Cottu et al.* et *Delalogue et al.* sur l'essai randomisé non comparatif de phase II Neopal, analysaient les résultats du traitement par CTNA qui était ici la référence en comparaison à une HTNA

associée à un traitement par inhibiteur de CDK4/6. Cet essai regroupait 106 patientes atteintes de cancer HER2-/RE+ de stade II à IIIA, ménopausées de plus de 18 ans et non éligibles à une chirurgie conservatrice. L'essai était randomisé en 2 bras, dont un de référence, traité par CTNA avec 3 cycles de FEC 100 (fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide) q 21 jours suivi de 3 cycles de docétaxel 100 mg ; et un bras expérimental dit « LETPAL » traité par hormonothérapie (létrazole 2,5 mg quotidien) associée à un inhibiteur de CDK4/6 (palbociclib 125 mg quotidien, 3 semaines sur 4, pour 19 semaines). Toutes les patientes ont ensuite été traitées par chirurgie. Des examens d'imagerie par mammographie et échographie ont été menés à 8 semaines après le début du traitement néoadjuvant puis juste avant la chirurgie. Cette étude était non stratifiée en fonction du stade avec par exemple 37,7 % de stade IIB et 7,6 % de stade IIIA dans le groupe LETPAL contre 45,3 % et 1,9 % dans le groupe CTNA standard.

L'étude *Cottu et al.* a rapporté **un taux de RCB 0-1 en faveur de la CTNA avec 15,7 % (n=4, IC 95 : 5,7-25,7) des patientes contre 7,7 % (n=8, IC 95 : 0,4-14,9) pour le bras LETPAL. Trois patientes du bras CTNA et 2 du bras LETPAL ont atteint une réponse histologique complète RCB 0.** Les différents types de réponse clinique mammaire (complète ou partielle) évalués par imagerie donnaient des résultats similaires, aux alentours de 75 % dans les deux bras, tout comme la proportion de recours à la chirurgie conservatrice qui était de 68,6 % pour le bras CTNA contre 69,2 % dans le bras LETPAL. Quant aux **effets indésirables sérieux, ils étaient plus fréquents dans le bras traité par CTNA standard** avec 32 évènements de grade ≥ 3 , contre 21 dans le bras LETPAL. [COTTU2018] (NP4)

L'étude *Delaloge et al.* a précisé que toutes les patientes traitées par CTNA, avaient reçu un traitement adjuvant par HT. Dans le bras LETPAL, 30 patientes ont également reçu un traitement adjuvant par HT et 23 ont reçu un traitement par HT et CT adjuvantes. Le taux médian de suivi de l'étude était de 40,4 mois (min=0, max=56,6). **Les indicateurs de survie sans progression (PFS : HR=1,01, IC 95 : 0,36-2,90, p=0,98) et de survie sans maladie invasive (iDFS : HR=0,83, IC 95 : 0,31-2,23, p=0,71) ne différaient pas entre les deux bras.** Du fait de 6 décès dans le bras LETPAL, dont 2 liés au cancer du sein contre 1 décès (lié au cancer du sein) dans le bras standard, **le taux de survie globale (OS) était significativement plus élevé dans le bras CTNA standard (p=0,047). Cependant, le taux de survie spécifique au cancer du sein (BCSS) ne différait pas entre les deux bras (p=0,474).** Les auteurs ont aussi comparé les indicateurs de survie dans leur cohorte pour toutes les patientes ayant reçu une chimiothérapie (qu'elle soit adjuvante ou néoadjuvante) et n'ont pas trouvé de différence significative avec le groupe des patientes n'en ayant reçu aucune. [DELALOGUE2022] (NP3)

L'essai multicentrique de phase II CORALLEEN rapporté dans l'étude de *Prat et al.* visait également à comparer les résultats d'un traitement par CTNA face à un traitement par HTNA associée à un CDK4/6i. L'essai incluait 106 patientes de plus de 18 ans, post-ménopausées et atteintes d'une tumeur du sein invasive de type RH+/HER2-, unilatérale, opérable de stade I à IIIA et de diamètre ≥ 2 cm par mesure IRM. Les patientes étaient randomisées en ouvert et stratifiées en deux bras recevant 24 semaines de traitement tels que : un bras ayant reçu un traitement néoadjuvant mixte d'hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 constitué de 6 cycles de 28 jours de létrazole 2,5 mg quotidien en continu, ajouté de ribociclib 600 mg quotidien 3 semaines sur 4 ; un bras de traitement par chimiothérapie néoadjuvante composée de 4 cycles de doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours suivi de 12 cycles de paclitaxel 80 mg/m². Les patientes ont reçu un traitement chirurgical et selon le choix de leur oncologue traitant une chimiothérapie adjuvante.

Le taux de pCR mammaire et ganglionnaire des patientes du groupe traité par CTNA était de 5,8 % (IC 95 : 1,4 – 16,6) contre 0 % (IC 95 : 0 – 7,25) pour le groupe traité par HTNA + CDK4/6i, la pCR

mammaire était respectivement de 5,8 % (IC95 : 1,4 – 16,6) contre 2 % (IC 95 : 0,05 – 10,8) et le taux de RCB 0-1 respectivement de 11,8 % (IC 95 : 4,5 – 27,8) contre 6,1 % (IC 95 : 1,3 – 16,8). (NP3)

L'étude évaluait également les effets obtenus par les traitements en fonction de la classification ROR issue du test de signature génomique PAM50 (Prosigna). Toutes les patientes étaient, à l'origine de l'étude, classifiées de type Luminal B selon cette signature avec une répartition du niveau de risque prétraitement de 11 % de patientes classées à risque intermédiaire et 89 % classées à risque élevé dans le bras traité par CTNA ; dans le bras traité par HTNA + CDK4/6i les proportions étaient de 15 % de patientes à risque intermédiaire et 85 % à risque élevé. Le risque ROR médian avant traitement était respectivement de 77 (IC 95 : 66,6 – 82,0) contre 70 (64,6 – 80,3). **Au moment de la chirurgie 46,1 % (IC 95 : 32,9 – 61,5) des patientes traitées par CTNA et 46,9 % (IC 95 : 32,5 – 61,7) de celles traitées par HTNA + CDK4/6i étaient classées comme à risque ROR bas. Les auteurs indiquaient que 82,7 % (IC 95 : 69,7 – 91,8) des tumeurs traitées par CTNA et 87,8 % (IC 95 : 75,3 – 95,4) de celles traitées par HTNA + CDK4/6i étaient désormais converties en sous-type Luminal A selon la classification du test PAM50** (et non pas sur des critères histologiques classiques) (NP4). Les auteurs rapportaient que des **toxicités de grade 3-4 étaient rapportées par 69 % des patientes traitées par CTNA** (plus courants : neutropénie et neutropénie fébrile) **contre 57 % chez celles traitées par HTNA + CDK4/6i** (plus courants : neutropénie et augmentation des ALAT) (NP3). [PRAT2019] (NP3)

1.3.2.4.3. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormono-chimiothérapie néoadjuvante

Essai clinique randomisé :

L'essai randomisé multicentrique de phase III présenté par Yu *et al.* a évalué une option mixte de traitement par hormonothérapie associée à une chimiothérapie néoadjuvante en comparaison à une CTNA standard. Cette étude ouverte a randomisé 249 patientes entre 20 et 70 ans, atteintes d'une tumeur RH+/HER2-, canalaire, unilatérale, de stade IIB à IIIC opérable ou localement avancé (si N0, avec facteurs de risques). Les patientes étaient stratifiées par âge (> ou <60 ans), taille tumorale (cT1-2 ou cT3-4) et statut ganglionnaire (cN0, cN1 ou cN2-3) et réparties en deux bras :

- un bras CTNA standard : les patientes <60 ans ont reçu 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 2 semaines, puis 4 cycles de docétaxel 100 mg/m² q 2 semaines ; et les patientes >60 ans ont reçu 3 cycles de fluorouracil 500 mg/m² + E 90 mg/m² + C 50 mg/m² q 3 semaines puis 3 cycles de docétaxel 80 ou 100 mg/m² q 3 semaines.
- un bras mixte chimiothérapie et hormonothérapie (HCTNA) : les patientes ont reçu la même chimiothérapie quel que soit leur âge, à laquelle a été ajouté soit du létrozole (2,5 mg quotidien si ménopausée), soit du létrozole (2,5 mg quotidien) + leuproréline (3,75 mg) q 1 mois si non ménopausée.

Après le traitement systémique néoadjuvant, les patientes ont été traitées par mastectomie ou chirurgie conservatrice associée à un curage ganglionnaire. Les patientes ont également reçu une HT adjuvante adaptée à leur statut ménopausique (létrozole ± leuproréline) pour une durée de 5 ans. Il est précisé que l'ajout d'une CT adjuvante était possible selon le choix de l'oncologue, sans plus de détails.

L'évaluation de la réponse clinique a été menée par IRM et par mesure au pied à coulisse tous les 2 cycles de traitement néoadjuvant. Dans le bras standard 20 patientes ont atteint une réponse clinique complète (CR) et 70 une réponse partielle (PR), contre 21 et 80 respectivement, dans le groupe mixte

HCTNA. Le taux de réponse objective (ORR : Objective Response Rate) était en faveur du groupe mixte HCTNA avec 84,98 % (vs CTNA : 72,6 %, p=0,019) avec un calcul d'OR (Odds Ratio) ajusté de 2,16 (IC 95 : 1,14-4,09, p=0,018) en faveur de l'HCTNA. De plus, les auteurs indiquaient que le nombre de patientes cliniquement répondeuses (CR + PR) était significativement plus fort dans le bras mixte HCTNA que dans le bras standard, en population d'intention de traiter modifiée (mIPP, p=0,010) et *per protocol* (PP, p=0,033), bien que ces données ne soient pas montrées. La pCR (ypT0/is ypN0) a été atteinte pour 7,2 % des patientes du bras HCTNA contre 4 % du bras standard, cette différence n'étant pas significative (p=0,278). Le suivi médian de cette étude était de 26 mois. En survie sans progression (PFS), aucune différence significative n'a pu être établie. Quant aux effets indésirables, aucune différence significative n'a été établie, les profils des deux groupes sont comparables. [YU2019] (NP2)

Tableau 23 : Différents taux de réponses cliniques mammaires mesurés et taux de pCR en fonction du traitement par chimiothérapie ou hormono-chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude de Yu et al. [YU2019]

	Chimiothérapie néoadjuv.	Hormonochimiothérapie néoadjuv.	p
Réponse clinique partielle (PR)	n = 70	n = 21	/
Réponse clinique complète (CR)	n = 20	n = 85	/
Taux de réponse objective (ORR)	72,6 %	84,89 %	0,019
pCR	4 %	7,2 %	0,278

1.3.3. Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?

Le groupe de travail rappelle, comme indiqué précédemment, que dans le cas d'une tumeur opérable d'emblée le but de la chimiothérapie néoadjuvante est la réduction tumorale pour augmenter les chances de recours à un traitement chirurgical conservateur, ainsi que documenter la réponse histologique afin de préciser le risque de récurrence.

1.3.3.1. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le traitement chirurgical des tumeurs RE+/HER2-

Les recommandations INCa – SFSPM 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques – Partie 2 » ont détaillé dans le « Chapitre 4 – En cas de chimiothérapie néoadjuvante », « Question 23 : quelles sont les indications du traitement conservateur en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ? » et « Question 24 : quel traitement du creux axillaire recommander en cas de chimiothérapie néoadjuvante ? » avec, pour rappel, les conduites à tenir suivantes :

Indications du traitement conservateur en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

- S'il est possible et non contre-indiqué (cf. chapitre chirurgie – contre-indications de la chirurgie conservatrice), le traitement conservateur est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante, quelle que soit la taille de la tumeur initiale (Avis d'experts).

- Les lésions lumbales, lobulaires ou multifocales ne sont pas une contre-indication au traitement conservateur après chimiothérapie néoadjuvante (Grade C).
- En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante à la chimiothérapie néoadjuvante pour réaliser un traitement conservateur, une mastectomie est recommandée (Avis d'experts).

Traitement du creux axillaire en cas de chimiothérapie néoadjuvante

- En cas de cN0 clinique et radiologique (avec ou sans biopsie négative), en l'absence de bénéfice démontré de le réaliser avant et de son éventuel impact négatif sur le score RCB après CTNA, le prélèvement du ganglion sentinelle est recommandé après la chimiothérapie néoadjuvante (Grade B). En cas d'atteinte histologique du ganglion sentinelle (micrométastatique ou macrométastatique), un curage axillaire complémentaire est recommandé (Grade B).
- En cas d'atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée sur biopsie avant la chimiothérapie néoadjuvante, un curage axillaire est recommandé d'emblée en dehors d'étude clinique (Avis d'experts).

Dans cette partie sont rappelées les conclusions de 2 études (dont 1 essai clinique de phase II et une étude rétrospective) déjà analysées pour l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques citées ci-dessus [BOUGHEY2014, STRAVER2010]. Sont ajoutées 5 références dont 1 méta-analyse groupée, 1 essai clinique randomisé de phase III et 3 études rétrospectives de cohortes et une revue de la littérature [PETRUOLO2017, TORRISI2021, SAMIEI2021, MAMTANI2016, HOUVENAEGHEL2022].

1.3.3.1.1. Recours à la chirurgie conservatrice du sein

Essais cliniques randomisés :

Dans les travaux de *Boughey et al.* précédemment décrits concernant l'étude prospective multicentrique de phase II ACOSOG Z1071, les auteurs ont rapporté que **les tumeurs RH+/HER2- présentaient le taux de pCR** (mammaire et ganglionnaire, ypT0/is ypN0) **le plus faible** (11,4 %) par rapport à la cohorte globale (28,1 %) et aux autres sous-types moléculaires (TN : 38,2 % ; HER2+ : 45,4 % ; p<0,0001). L'analyse des données menée pour l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques INCa - SFSPM 2022, avait établi **que le pourcentage de recours final au traitement conservateur était plus faible pour les cancers de sous-type RH+/HER2-** (34,5 %) par rapport au taux global (40 %) et aux autres sous-types (TN : 46,8 % ; HER2+ : 43 % ; p=0,019). À l'inverse, **le taux de reprise chirurgicale était plus important pour ce sous-type** (9,8 %) que pour la cohorte globale (7,3 %) et que pour les autres sous-types (TN : 3,5 % ; HER2+ : 6,8 % ; p=0,039). [BOUGHEY2014] (NP3)

Tableau 24 : Taux de pCR, de chirurgie conservatrice finale et de reprise chirurgicale en fonction du sous-type histologique dans l'étude de Boughey *et al.* [BOUGHEY2014]

	Total (n = 694)	Triple négatif (n = 170)	HER2+ (n = 207)	RH+/HER2- (n = 317)	P (comparaison des 3 sous-types)
pCR (mammaire et axillaire)	28,1 %	38,2 %	45,4 %	11,4 %	<0,0001
% de chirurgie conservatrice finale	40,0 %	46,8 %	43,0 %	34,5 %	0,019
Taux de réopération (chirurgie conservatrice et mastectomie confondues)	7,3 %	3,5 %	6,8 %	9,8 %	0,039

Études rétrospectives de cohortes :

Pour l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques cliniques INCa - SFSPM 2022, a aussi été analysée l'étude rétrospective de *Straver et al.* sur une cohorte de 251 patientes avec un cancer de stade T1-3 N0-1 dont 138 atteintes d'une tumeur RH+/HER2-. Une fois de plus cette étude a montré que **les tumeurs RH+/HER2- avaient un taux de pCR (mammaire et ganglionnaire, ypT0/is ypN0) plus bas (2 %) que le taux global de l'étude (12 %) et que celui des autres sous-types moléculaires (TN : 28 % ; HER2+ : 18 % ; p<0,001)**. Par contre, **le pourcentage de patientes non éligibles avant CTNA mais ayant été converties à la chirurgie conservatrice *in fine* ne différait pas significativement entre les différents sous-types (RH+/HER2- : 39 % ; TN : 24 % ; HER2+ : 45 % ; p=0,11)**. [STRAVER2010] (NP4)

Tableau 25 : Taux de pCR et de chirurgie conservatrice en fonction du sous-type biologique dans l'étude de Straver *et al.* [STRAVER2010]

	Total (n=251)	Triple négatif (n=57)	HER2+ (n=56)	RH+, HER2- (n=138)	p (comparaison 3 groupes)
pCR, mammaire et axillaire	12 %	28 %	18 %	2 %	< 0,001
pCR, mammaire	18 %	35 %	29 %	7 %	-
% éligibles à la CCS pré CTNA (dont ayant eu <i>in fine</i> une CCS)	21 %	21 % (100 %)	21 % (100 %)	21 % (100 %)	-
Parmi les non éligibles à la CCS pré CTNA, % ayant eu <i>in fine</i> une CCS (après réopération)	37 %	24 %	45 %	39 %	p=0,11

L'étude rétrospective de cohorte menée par Petruolo *et al.* issue de la base de données du centre Memorial Sloan Kettering (États-Unis) a analysé 391 patientes RH+/HER2- (avec 402 tumeurs car 11 bilatérales) de stade I à III dont 75 % (n=301) cN+. Toutes ont reçu un traitement par CTNA dont 97 % (n=390) un régime à base de doxorubicine, cyclophosphamide et taxanes.

Le taux de pCR (ypT0 ypN0) global était de 5 %, de pCR mammaire de 7 % et de pCR ganglionnaire de 15 % (sur 301 patientes cN+). Sur les 402 tumeurs étudiées, 239 étaient potentiellement éligibles à une

tentative de « downstaging » (réduction du volume tumoral) par CTNA dans l'optique d'une chirurgie conservatrice (BCS : *Breast Conserving Surgery*), 109 restaient candidates après traitement et parmi celles-ci 97 ont pu obtenir cette chirurgie, soit **un taux de BCS de 41 %**. **Certains facteurs pronostiques comme le statut PR négatif ou l'histologie de grade SBR 3 ou peu différenciée étaient décrits comme significativement associés à un recours à la chirurgie conservatrice (p=0,005) ou à l'obtention d'une pCR ganglionnaire (p<0,0001).** [PETRUOLO2017] (NP4)

Enfin la revue de *Torrise et al.* à ce sujet fait des constatations similaires à travers leur analyse de l'étude rétrospective de *Spronk et al (2019)* dans laquelle ils indiquent qu'un usage « accru de la CTNA avait mené à une augmentation du taux de recours à la chirurgie conservatrice dans tous les sous-types tumoraux » avec un pourcentage de recours de 50 % dans leur cohorte de 2237 patientes RH+/HER2- de stade cT1-4 N0-3 M0. [TORRISI2021] (NP4)

1.3.3.1.2. Réponse histologique ganglionnaire

Comme décrit dans les recommandations de bonnes pratiques INCa - SFSPM 2022, la prise de décision du choix de la technique de traitement chirurgical est dépendante de la situation d'atteinte ganglionnaire préchimiothérapie néoadjuvante et de la réponse axillaire au traitement par CTNA.

Méta-analyse groupée :

La méta-analyse effectuée par *Samiei et al.* regroupait un total de 33 études prospectives et rétrospectives, avec 55531 patientes analysables. Parmi les études retenues, 20 études sur 33 incluait des tumeurs de stade cT1 à cT4, 23 études incluait uniquement des patientes avec atteinte ganglionnaire pathologiquement démontrée (pN+, soit n=9961 patientes) et 10 études incluait les patientes selon une positivité clinique (cN+ par examen clinique et imagerie, soit n=47570 patientes). Dans toutes les études retenues, les patientes avaient au moins reçu un traitement par CTNA avec des régimes très divers (25/33 études décrivent un régime à base d'anthracycline et/ou taxane, 8/33 ne précisent pas le régime) suivi d'au moins un traitement chirurgical axillaire (18/33 études utilisent le curage axillaire comme standard, les autres soit une technique du ganglion sentinelle soit une dissection ciblée plus ou moins curage axillaire). Les définitions de la pCR axillaire utilisées dans les études retenues par cette méta-analyse sont : ypN0 pour 15 des études, ypN0 avec cellules tumorales isolés dans 15 études, ypN0 avec micrométastases dans 1 étude et non précisée dans 2 études.

Cette méta-analyse intégrait 7 sous-types moléculaires définis selon les critères de chacune des études. Pour les études concernant les tumeurs décrites formellement comme RH+/HER2-, les auteurs dénombraient 25 études regroupant 26322 patientes dont 4340 pN+ contre 21982 cN+. Le traitement chirurgical de référence variait selon les études. Le curage axillaire était le standard dans 14 études (n=11921), le curage axillaire ou le ganglion sentinelle étaient les standards dans 8 études (n=14036). On note toutefois une très forte hétérogénéité interétudes ($I^2=97,18\%$, $p<0,001$).

Le taux de pCR axillaire était de 18 % (IC 95 : 14-21) pour les cancers RH+/HER2-, avec en détail 17 % (IC 95 : 13-25) pour les patientes pN+ et 18 % (IC 95 : 13-25) pour les cN+.

Dans cette méta-analyse, un groupe de 5 études incluant ensemble un total de 156 patientes atteintes de tumeurs de types luminales A, dont 54 pN+ et 102 cN+. La pCR axillaire de ce groupe était de 13 % (IC 95 : 5-23) avec en détail 5 % (IC 95 : 0-13) pour les pN+ et 19 % (IC 95 : 12-28) pour les cN+. Ici l'hétérogénéité interétude est forte $I^2=58,7\%$ ($p=0,05$).

Comparativement la pCR axillaire dans les autres sous-types moléculaires de la méta-analyse était de 48 % (IC 95 : 44-53) pour les triples négatifs (30 études, n=14521, 2164 pN+ et 12357 cN+ ; I²=95,15 % avec p<0,001) ; 60 % (IC 95 : 55-65) pour les HER2+/RH- (23 études, n=7132, 1357 pN+ et 5775 cN+ ; I²=91,96 % avec p<0,001) ; et 45 % (IC 95 : 40-51) pour les HER2+/RH+ (17 études, n=8168, 1225 pN+ et 6943 cN+ ; I²=93,31 % avec p<0,001). **Les taux de pCR axillaire des sous-types RH+/HER2- (et Luminal A associé) en réponse à la CTNA sont les plus bas rencontrés dans cette méta-analyse.** [SAMIEI2021] (NP2)

Tableau 26 : Taux de pCR axillaire en fonction du sous-type histologique associés à leur taux spécifique d'hétérogénéité interétudes dans la méta-analyse groupée de Samiei *et al.* [SAMIEI2021]

	RH+/HER2- (25 études, n = 26322)	Luminal A (5 études, n = 156)	Triple négatif (30 études, 14521)	HER2+/RH- (23 études, 7132)	HER2+/RH+ (17 études, 8168)
pCR axillaire	18 % (IC 95 : 14-21)	13 % (IC 95 : 5-23)	48 % (IC 95 : 44-53)	60 % (IC 95 : 55-65)	45 % (IC : 40-51)
Hétérogénéité interétudes (I ²)	97,18 % (p<0,001)	58,7 % (p=0,05)	95,15 % (p<0,001)	91,96 % (p<0,001)	93,31 % (p<0,001)

Essai clinique randomisé :

Des résultats similaires ont été rapportés dans les travaux de *Boughey et al.*, antérieurement analysés, sur l'essai de phase II ACOSOG Z1071. Dans cette étude, toutes les patientes ont été caractérisées comme pN+ dont 94,8 % cN1 et 5,2 % cN2. Après traitement par CTNA, **le taux de pCR ganglionnaire de l'étude était de 41,1 %**, de 49,4 % pour le sous-type triple négatif et de 64,7 % pour le sous-type HER2+. Comparativement, il était **plus faible pour le sous-type RH+/HER2-, que pour tous les autres sous-types, avec 21,1 %** (p<0,0001). [BOUGHEY2014] (NP3)

Études rétrospectives de cohortes :

Enfin de manière complémentaire, l'étude rétrospective de *Mamtani et al.* a analysé une cohorte de 195 patientes de stade II-III pN+ dont 78 HER2-/RE+. Toutes ont été traitées par CTNA puis par traitement chirurgical. 97 % ont reçu un protocole « dose dense » à base de doxorubicine, cyclophosphamide et taxanes et 9 % d'entre elles ont reçu un traitement auquel a été ajouté du carboplatine. Les patientes diagnostiquées avec un stade cT4 ou cN2/3 ont été considérées d'emblée comme non éligibles à la technique du ganglion sentinelle et ont d'emblée été orientées vers un curage axillaire.

Dans cette étude, 155 patientes ont été identifiées comme éligibles à un « downstaging » afin d'éviter le curage axillaire et 40 patientes (21 %) inéligibles d'emblée.

La pCR ganglionnaire (ypN0) globale de l'étude était de 49 % (n=96). Les auteurs ont montré une **pCR ganglionnaire de 21 % pour le sous-type HER2-/RE+**, plus faible que dans les sous-types triples négatifs (47 %), HER2+/RE+ (70 %) ou HER2+/RE- (97 %). Aussi, sur les 155 patientes éligibles au « downstaging » en vue d'une technique du ganglion sentinelle, **23 patientes (15 %) étaient toujours cN+ après la CTNA ont reçu un curage axillaire tandis que 132 (85 %) ont été traitées par la technique du ganglion sentinelle.** [MAMTANI2021] (NP4)

L'étude rétrospective de *Houvenaeghel et al* précédemment décrite était menée sur cohorte de 1623 patientes non métastatiques ayant reçu une CTNA dont 594 de type RH+/HER2- (Luminal A et B confondus). Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical par mastectomie (55 %) ou par chirurgie conservatrice (45 %). Parmi la cohorte 790 patientes (48,5 %) étaient de stade cN0 avant CTNA, 817 étaient cN1 (50,2 %) et 22 de stade cNx (1,2 %). La majorité des patientes ont reçu un traitement chirurgical axillaire soit par curage ganglionnaire (61,4 %) soit par technique du ganglion sentinelle (21,6 %) soit les deux (15,9 %) et une minorité n'en a pas reçu (1 %). Aucune précision n'était apportée sur les traitements adjuvants reçus.

Parmi les patientes cN1 à l'origine, une réponse ypN0 post-traitement était rapportée chez 43,8 % (n = 344/786) d'entre elles. **Chez les patientes cN1, une présence ganglionnaire de maladie résiduelle ypN1 était rapportée chez 28 % (n = 90/322) des patientes ypT0/is et chez 75,8 % (n = 354/467) des patientes ypT>1. Dans l'analyse par sous-type tumoral des patientes cN1, une réponse ypN0 est obtenue chez 18,3 % des patientes de type Luminal A et 35 % de celles du type Luminal B HER2- (versus Lum B HER2+ : 55,1 % ; HER2+ : 66,7 % ; TN : 47,7 %).** [HOUVENAEGHEL2022] (NP4)

1.3.3.2. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante selon différents critères

1.3.3.2.1. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le statut ganglionnaire initial

Dans cette partie sont analysées 2 méta-analyses groupées, 3 études sur 2 essais cliniques randomisés de phase III et 8 études rétrospectives de cohortes : [SAMIEI2021, YAU2022, BOUGHEY2014, BOUGHEY2017, GWARK2021, ZEIDMAN2020, DENONNEVILLE2022, SHAO2022, OMRANIPOUR2020, TANG2022, ZHANG2021, VILLEGAS2021, LOBEFARO2020].

Méta-analyses :

La méta-analyse produite par *Samiei et al.* regroupait dans son ensemble 33 études prospectives et rétrospectives comptabilisant 55 531 patientes atteintes de cancers du sein avec positivité ganglionnaire clinique, traitées à minima par CTNA puis chirurgie axillaire, dont 20 études incluant des tumeurs de stade cT1-4 et 23 études incluant des **tumeurs pN+ soit 9961 patientes avec atteinte ganglionnaire pathologiquement confirmée**. Dans cette analyse, 25 études relevaient des données sur les tumeurs de type RH+/HER2- pour 26 322 patientes dont 21 982 de statut cN+ et 4340 pN+. La technique de chirurgie axillaire standard était variable selon les études avec en majorité un standard soit de curage axillaire (14 études), soit de curage axillaire ou ganglion sentinelle (8 études). La définition de la pCR était également variable avec pour majorité soit ypN0/itc (cellules tumorales isolées ; 11 études), soit ypN0 (11 études).

Le taux de pCR ganglionnaire groupé (toutes définitions confondues) pour les tumeurs RH+/HER2- était de 18 % (IC 95 : 14 - 21), parmi lesquelles le taux était de 17 % (IC 95 : 13 – 25) pour les tumeurs pN+ et 18 % (IC 95 : 13 – 25) pour les tumeurs cN+. Avec la définition précise ypN0/itc, le taux était de 20 % contre 15 % avec la définition ypN0. Comme décrit précédemment, dans cette étude **les taux de pCR axillaire du sous-type RH+/HER2- sont les plus bas rencontrés tous sous-types confondus.** [SAMIEI2021] (NP2)

Tableau 27 : Taux de réponse histologique ganglionnaire complète des tumeurs RH+/HER2- dans la méta-analyse de Samiei *et al.* [SAMIEI2021]

Réponse histologique complète ganglionnaire	% (IC 95)
pCR (toutes déf.) des tumeurs RH+/HER2-	18 % (14 - 21)
pCR (ypN0) des tumeurs RH+/HER2-	15 %
pCR (ypN0/itc) des tumeurs RH+/HER2-	20 %
pCR (toutes déf.) des tumeurs RH+/HER2- pN+	17 % (13 - 25)
pCR (toutes déf.) des tumeurs RH+/HER2- cN+	18 % (13 - 25)

La méta-analyse menée par *Yau et al.* décrite précédemment regroupait 12 études pour un total de 5161 patientes atteintes de tumeurs du sein de stade I à III (dont 1957 de sous-type RH+/HER2-) traitées par CTNA et chirurgie.

Les résultats indiquaient que dans la cohorte de tumeurs RH+/HER2-, 57 % (n = 1115) des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire initiale cliniquement positive. En analyse multivariée, les auteurs indiquaient que **pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire positive, l'augmentation d'un niveau de score RCB (e.g. passage de RCB0 à RCB1) était un facteur significativement associé à un risque augmenté d'évènement en survie sans évènement (EFS) comme en survie sans rechute à distance (DRFS) pour la population générale (n = 4607 ; EFS et DRFS identiques : HR = 1,15, IC 95 : 1,0 - 1,32, p<0,05) comme pour la population de tumeurs RH+/HER2- (n = 1727 avec données ; EFS et DRFS identiques : HR = 1,30, IC 95 : 1,04 – 1,62, p<0,05).** [YAU2022] (NP2)

Essais cliniques randomisés :

Dans l'essai clinique randomisé ACOSOG Z1071 précédemment décrit dans les deux études de *Boughey et al.*, toutes les patientes présentaient une atteinte ganglionnaire initiale de stade cN1 ou cN2. Les critères d'inclusion étaient les tumeurs du sein primaires localisées cT0-4 cN1-2 M0 traitées par CTNA puis chirurgie. L'étude regroupait 701 patientes dont 94,8 % (n = 658) de stade cN1 et 5,2 % (n = 36) de stade cN2. Dans cette cohorte, 317 (45,7 %) tumeurs étaient de sous-type RH+/HER2- dont 95,6 % (n = 303) de stade cN1 et 4,4 % (n = 14) de stade cN2.

Les résultats montraient **un taux de pCR ganglionnaire** dans la cohorte générale de 41,1 % contre **21,1 % pour les tumeurs RH+/HER2-**, significativement plus faible que pour les triples négatives (49,4 %) et que pour les HER2+ (64,7 % ; p<0,0001). **Les auteurs indiquaient que chez les patientes avec une maladie ganglionnaire résiduelle, le nombre moyen de ganglions positifs était plus élevé pour le sous-type tumoral RH+/HER2- (5,5) que pour les autres sous-types (TN : 3,5 ; HER2+ : 3,3 ; p = 0,001).** [BOUGHEY2014] (NP3)

En termes de survie, les auteurs indiquaient qu'en analyse multivariée le statut d'atteinte ganglionnaire (qualifié de N0, N1, N2 ou N3) était un facteur significativement associé à la survie spécifique au cancer du sein (BCSS) et à la survie globale (OS). **Dans la cohorte générale, les résultats montraient que l'augmentation du nombre de ganglions atteints influait négativement sur la survie en BCSS à 5 ans (N0 réf ; N1 : HR = 1,54, IC 95 : 0,76 - 3,12 ; N2 : HR = 2,38, IC 95 : 1,11 – 5,14 ; N3 : HR = 4,21, IC 95 :**

1,72 – 10,31 ; p = 0,007) **comme sur la survie en OS à 5 ans** (N0 réf ; N1 : HR = 1,51, IC 95 : 0,79 – 2,87 ; N2 : HR = 2,25, IC 95 : 1,11 – 4,57 ; N3 : HR = 4,56, IC 95 : 2,03 – 10,27 ; p = 0,0011). **Aucune analyse de survie n’a été menée spécifiquement sur les tumeurs de sous-type RH+/HER2- dans cette étude.** [BOUGHEY2017] (NP3)

Tableau 28 : Taux de réponse histologique ganglionnaire complète et atteinte ganglionnaire résiduelle selon le sous-type tumoral ; survie spécifique au cancer du sein (BCSS) et survie globale (OS) en fonction des caractéristiques d’atteinte ganglionnaire des tumeurs tous sous-types confondus dans les études de Boughey *et al.* [BOUGHEY2014, BOUGHEY2017]

Réponse histologique complète ganglionnaire		p-value
pCR ganglionnaire	41,1 %	/
pCR ganglionnaire tumeurs RH+/HER2-	21,1 %	
pCR ganglionnaire tumeurs TN	49,4 %	P<0,0001
pCR ganglionnaire tumeurs HER2+	64,7 %	
Nb ganglions positifs résiduels, tumeurs RH+/HER2-	x = 5,5	
Nb ganglions positifs résiduels, tumeurs TN	x = 3,5	p = 0,001
Nb ganglions positifs résiduels, tumeurs HER2+	x = 3,3	
BCSS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN1	1,54 (0,76 - 3,12)	
BCSS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN2	2,38 (1,11 - 5,14)	p = 0,007
BCSS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN3	4,21 (1,72 - 10,31)	
OS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN1	1,51 (0,79 – 2,87)	
OS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN2	2,25 (1,11 – 4,57)	p = 0,0011
OS à 5 ans, cN0 (réf.) vs cN3	4,56 (2,03 – 10,27)	

Dans l’étude de *Gwark et al.* sur l’essai de phase III NEST précédemment analysé, la cohorte était composée de 174 patientes préménopausées de 20 à 50 ans atteintes de tumeurs mammaires de stades IB à IIIC, de sous-type RH+/HER2-, avec un statut ganglionnaire pN+. Les patientes étaient randomisées entre un bras traité par CTNA suivie de chirurgie (n = 87) et un bras traité par HTNA suivie de chirurgie (n = 83).

Le taux de pCR des patientes traitées par CTNA était de 8 % (contre 1,2 % pour le bras traité par HTNA, p = 0,064) et celui de **pCR ganglionnaire était de 13,8 %** (contre 4,8 % pour le bras HTNA, p = 0,045). **Les auteurs indiquaient que le bras traité par CTNA montrait un taux plus bas de recours au curage axillaire** (56,3 % vs 71,1 %, p = 0,046), **un nombre moyen plus faible de ganglions réséqués** (11,74 vs 14,96, p = 0,003) **dont un nombre moyen plus faible de ganglions positifs** (2,92 vs 4,84, p = 0,000). [GWARK2021] (NP3)

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective de *Zeidman et al.* précédemment citée, comparait l'usage de la CTA et de la CTNA sur une cohorte de 134 574 patientes atteintes de cancers de sous-type RH+/HER2-, de stades IIA-B et III dont 21,7 % (n = 29 339) traités par CTNA puis chirurgie contre 78,3 % (n = 105 324) traitée par chirurgie puis CTA. Parmi les patientes traitées par CTNA (n = 29 250 avec données) 35,1 % (n = 10 279) étaient sans atteinte ganglionnaire clinique cN0 contre 50,9 % (n = 14 876) avec atteinte cN1, 9,1 % (n = 2670) avec atteinte cN2 et 4,9 % (n = 1425) avec atteinte cN3. Dans cette cohorte traitée par CTNA, le taux de pCR (ypT0 ypN0) était de 8,3 %. Parmi ces patientes ayant atteint la pCR (n = 2401) 30,2 % étaient de stade cN0, 51,3 % de stade cN1, 10,7 % de stade cN2 et 7,8 % de stade cN3.

Les auteurs indiquaient que, parmi les patientes traitées par CTNA, le taux de pCR diminuait en fonction de la taille de la tumeur cT (cT1 vs cT2 : Ratio de Prévalence pCR vs non-pCR = 0,61, IC 95 : 0,53 - 0,69, p<0,0001 ; cT1 vs cT3 : Ratio de Prévalence = 0,43, IC 95 : 0,35 - 0,52, p<0,0001 ; cT1 vs cT4 : PR = 0,43, IC 95 : 0,35 - 0,54, p<0,0001) mais augmentait en fonction de l'atteinte ganglionnaire cN (cN0 vs cN1 : PR = 1,23, IC 95 : 1,07 - 1,4, p = 0,0026 ; cN0 vs cN2 : PR = 1,48, IC 95 : 1,19 - 1,84, p = 0,0005 ; cN0 vs cN3 : PR = 1,73, IC 95 : 1,37 - 2,17, p<0,0001). Les résultats montraient que parmi les patientes traitées par CTNA avec une atteinte ganglionnaire évaluée cN0 au diagnostic, 64,8 % (n = 6656) étaient évaluées ypN0 après traitement alors que 35,2 % (n = 3623) étaient évaluées ypN+. Chez les patientes cN+ au diagnostic, 21 % (n = 3993) étaient évaluées ypN0 après traitement contre 79 % (n = 14 978) évaluées ypN+. [ZEIDMAN2020] (NP4)

Tableau 29 : Ratio de prévalence de réponses histologiques complètes, selon la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire, pour les tumeurs RH+/HER2 de l'étude Zeidman et al. [ZEIDMAN2020]

PR du taux de pCR (vs non-pCR) en fonction des cT et cN	RP % (IC 95)	p-value
cT1 vs cT2	0,61 (0,53 - 0,69)	P<0,0001
cT1 vs cT3	0,43 (0,35 - 0,52)	P<0,0001
cT1 vs cT4	0,43 (0,35 - 0,54)	P<0,0001
cN0 vs cN1	1,23 (1,07 - 1,4)	p = 0,0026
cN0 vs cN2	1,48 (1,19 - 1,84)	p = 0,0005
cN0 vs cN3	1,73 (1,37 - 2,17)	P<0,0001

L'étude rétrospective de *De Nonneville et al.* analysée auparavant était menée sur 1111 patientes atteintes de cancers du sein précoces HER2- ou HER2-low, dont 583 de statut RH+, traitées par CTNA à base d'anthracyclines et taxanes puis chirurgie.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0/N0sn) de la population générale était de 27 % et de 13 % pour les tumeurs RH+. En analyse univariée, dans la population générale, l'atteinte de la pCR était significativement associée au statut ganglionnaire (p<0,001), ce qui se confirmait en analyse multivariée (cN0 vs cN≥1 : 0,72, IC 95 : 0,53 - 0,99, p = 0,043). Pour les tumeurs RH+, les auteurs ne retrouvaient pas l'atteinte ganglionnaire initiale comme facteur associé à l'obtention de la pCR ou non, avec un taux de pCR des tumeurs RH+ cN0 (n = 244) de 16 % contre 11 % pour les tumeurs RH+

cN \geq 1 (n = 327 ; et 12 tumeurs de cN inconnu avec taux de pCR de 8 % ; p = 0,233). [DENONNEVILLE2022] (NP4)

L'étude rétrospective de *Shao et al.*, précédemment analysée, était réalisée sur une cohorte de 314 patientes atteintes de cancers du sein (décrits comme majoritairement de stades localement avancés) de types HER2- (72 %) ou HER2 low (28 %) dont au total 227 tumeurs RH+. Toutes avaient reçu un traitement par CTNA (à base d'anthracyclines et taxanes) suivi d'une chirurgie. La distribution des tumeurs en fonction de l'atteinte ganglionnaire dans la cohorte RH+/HER2- (n = 56) et RH+/HER2 low (n = 171) était hétérogène (p = 0,023) avec pour la première 14,3 % de cN0 contre 28,6 % de cN1, 42,9 % de cN2 et 14,3 % de cN3 et pour la seconde 13,5 % de cN0, 46,8 % de cN1, 30,4 % de cN2 et 9,4 % de cN3.

Le taux de pCR (ypT0 ypN0) des tumeurs HER2- était de 36,4 % (contre 24,3 % pour les HER2 low, p = 0,032) et de 32,1 % chez les RH+/HER2- (contre 18,7 % pour les RH+/HER2 low, p = 0,035). **En analyse univariée, l'atteinte ganglionnaire clinique initiale était un facteur associé à la pCR pour les tumeurs RH+ (cN2-3 vs cN0-1 : p = 0,000) mais pas en analyse multivariée (cN2-3 vs cN0-1 : HR = 2,428, IC 95 : 0,569 – 10,366, p = 0,231).** [SHAO2022] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment citée d'*Omrani pour et al.* incluait 314 patientes atteintes de tumeurs de sous-type RH+/HER2- de stades I à III, traitées par CTNA puis chirurgie. La cohorte était composée de 7,3 % (n = 23) de patientes de tumeurs cN0, 51,3 % (n = 161) cN1, 28 % (n = 88) cN2 (ainsi que 13,4 % de patientes aux données manquantes). Pour les 249 patientes cN+, les résultats montraient un taux de pCR ganglionnaire de 30,9 % (n = 97) ainsi qu'un taux de réponse partielle de 11,1 % (n = 35) et de non-réponse de 37,8 % (n = 117).

Le taux de pCR des patientes avec un statut ganglionnaire évalué N0-1 était de 69,6 % (n = 32) contre 30,4 % (n = 14) pour les patientes cN2 et le taux de réponse partielle ou non-réponse pour les patientes cN0-1 était lui de 68,7 % (n = 152) contre 32,7 % (n = 74) pour les cN2. Leur analyse n'a pas démontré que l'atteinte ganglionnaire était un facteur prédictif significativement associé à la pCR (p = 0,76). [OMRANIPOUR2020] (NP4)

L'étude rétrospective de *Tang et al.* était composée d'une cohorte de 905 patientes atteintes de cancers du sein canaux invasifs unilatéraux (non inflammatoires mais sans précision des stades à l'inclusion) ayant été traités par CTNA, dont 220 identifiés HER2- (score IHC 0) et 685 « HER 2 low » (score IHC 1+ et 2+ avec FISH non amplifié). Parmi les 905 tumeurs 69,1 % (n = 625) étaient RE+ soit 509 tumeurs RE+/HER low et 116 tumeurs RE+/HER2-. 56,4 % (n = 510) étaient RP+. Les auteurs ont précisé que leurs deux sous-cohortes HER2- et HER2 low présentaient plusieurs hétérogénéités significatives concernant les caractéristiques de base, en particulier le statut ganglionnaire (p=0,014), le grade de différenciation histologique (p=0,001) et le statut des récepteurs hormonaux (RE : p<0,001 ; RP : p<0,001). Les auteurs indiquaient que les patientes avaient majoritairement reçu un traitement à base d'anthracyclines et taxanes. De plus, ils rapportaient une différence dans la répartition de l'utilisation des régimes de CTNA selon le statut HER2 entre le régime TEC (docétaxel 175 mg/m² + épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 88 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 93,2 % des HER2- (p=0,032) et le régime EC (épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 12 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 6,8 % des HER2- (p=0,032).

Dans la cohorte générale, 35,8 % (n = 324) des patientes présentaient un statut cN0, 49,8 % (n = 451) cN1 et 14,4 % (n = 130) cN2/3. Les auteurs précisait qu'il y avait une hétérogénéité (p = 0,014) des

statuts cN entre les cohortes de tumeurs HER2- (cN0 : 40,9 % ; cN1 : 41,4 % ; cN2/3 : 17,7 %) et HER2 low (cN0 : 34,1 % ; cN1 : 52,6 % ; cN2/3 : 13,3 %). **Parmi les tumeurs RE+, en analyse univariée, le statut ganglionnaire était un facteur associé à la pCR** (cN0 vs cN1 : OR = 0,579, IC 95 : 0,326 – 1,030 ; cN0 vs cN2-3 : OR = 0,236, IC 95 : 0,069 – 0,803 ; p = 0,029). **Ces résultats n'étaient plus significatifs en analyse multivariée** (cN0 vs cN1 : OR = 0,668, IC 95 : 0,357 – 1,252 ; cN0 vs cN2-3 : OR = 0,276, IC 95 : 0,076 – 1,0 ; p = 0,109). [TANG2022] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment citée de Zhang *et al.* incluait 640 patientes atteintes de cancers de stades IIB à IIIC, HER2- et considérés comme « fortement RH+ » (i.e. marquage nucléaire RE >50 % ou Score Allred 6-8). Elle comparait deux groupes de patientes traitées soit par CTNA à base d'anthracyclines et/ou de taxanes (n = 495), soit par HTNA à base d'IA si ménopausées ou de tamoxifène et/ou IA avec SFO si préménopausées. Toutes ont été traitées ensuite par chirurgie. Le temps de suivi médian de cette étude était de 60,6 mois (écart interquartile : 47,2-73,9) pour le groupe CTNA et de 55,4 mois (41,8-69,7) pour le groupe HTNA.

Le taux de pCR (ypY0/is ypN0) des patientes traitées par CTNA était de 12,5 % (contre 6,2 % pour le bras HTNA ; p<0,001). **En analyse multivariée chez les patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant (CTNA comme HTNA, ce qui constitue une limite importante à l'analyse de cette étude) les résultats indiquaient que le statut cN au diagnostic était un facteur associé négativement à la survie globale des patientes** (cN1 vs cN0 : HR = 1,49, IC 95 : 1,13 – 1,99 ; cN2-3 vs cN0 : HR = 1,84, IC 95 : 1,31 – 2,61 ; p = 0,005). [ZHANG2021] (NP4)

L'étude rétrospective Villegas *et al.* était construite sur une cohorte composée à partir de celles de 2 essais cliniques (GeparQuinto et GeparSepto) pour un total de 2765 patientes atteintes de « cancers HER2- précoces » (sans précision des stades à l'inclusion) parmi lesquels 1769 de sous-type RH+/HER2- dont 94 dits HER2-/RH « low » et 902 triples négatifs. Ici la distinction était faite entre les tumeurs « RH+ » pour toute tumeur avec plus de 10 % de cellules marquées positivement aux RE ou RP et « RH low » pour toute tumeur dont le taux de cellules marquées allait de 1 % à 9 % en RE ou RP. Les tumeurs étaient considérées RH- si le taux était de 0 % pour les RE et RP. Toutes les patientes sélectionnées ont reçu une CTNA à base d'anthracycline et taxane durant 18 à 24 semaines. Dans cette étude, la cohorte comportait 54,2 % (n = 1545) de patientes évaluées cN0, 40,1 % (n = 1141) cN1, 3,1 % (n = 87) cN2 et 0,9 % (n = 26) de cN3.

Le taux de pCR des tumeurs fortement RH+ était de 9,4 % (contre 27,7 % pour les RH faiblement positifs). **Parmi ces tumeurs fortement RH+, le taux de pCR de celles ayant un statut cN0 au diagnostic était de 54 % contre 42,6 % pour celles cN1 au diagnostic, 2,8 % pour celles cN2 et 0,6 % pour celles cN3.** En analyse multivariée, **sur la cohorte générale, le statut positif d'atteinte ganglionnaire n'était pas significativement associé à l'atteinte de la pCR** (HR = 0,95, IC 95 : 0,76 – 1,18, p = 0,621) **mais l'était pour la survie sans maladie** (DFS : HR = 1,67, IC 95 : 1,43 – 1,95, p<0,001) et la survie sans maladie à distance (DDFS : HR = 1,87, IC 95 : 1,57 – 2,22, p<0,001). **Cette analyse n'a pas été menée spécifiquement dans la population RH+.** [VILLEGAS2021] (NP4)

L'étude rétrospective déjà citée de Lobefaro *et al.* incluait 209 patientes atteintes de cancers du sein HER2- de stades II et III, dont 147 RH+, ayant reçu une CTNA suivie d'un traitement chirurgical. Dans la cohorte générale de cette étude 64,6 % (n = 135) des patientes étaient évaluées cN1-3 contre 35,4 % (n = 74) cN0.

Pour la cohorte générale, l'analyse multivariée ne montrait pas d'impact significatif de l'atteinte ganglionnaire cN1-3 sur l'obtention de la pCR (cN1-3 vs cN0 : HR = 0,72, IC 95 : 0,36 – 1,44, p = 0,355)

ni sur la survie sans maladie (DFS cN1-3 vs cN0 : HR = 1,13, IC 95 : 0,36 – 1,93, p = 0,656) ou sur la survie globale (OS cN1-3 vs cN0 : HR = 0,72, IC 95 : 0,36 – 1,44, p = 0,075). **Bien que la cohorte soit majoritairement constituée de tumeurs RH+, cette analyse n’a pas été menée spécifiquement sur ces tumeurs, ce qui est une limite importante à son analyse.** [LOBEFARO2020] (NP4)

1.3.3.2.2. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le grade de différenciation tumorale

Dans cette partie sont analysées 2 méta-analyses groupées, 1 essai clinique randomisé de phase III et 6 études rétrospectives de cohortes : [CORTAZAR2014, YAU2022, EARL2014, DENONNEVILLE2022, CROSBIE2023, PETRUOLO2017, TANG2022, ZEIDMAN2020, ZHANG2021].

Méta-analyses :

La méta-analyse de *Cortazar et al.* précédemment analysée portait sur 12 essais cliniques randomisés de plus de 200 patientes chacun (n = 11955 patientes au total) ayant reçu une CTNA à base d’anthracyclines et taxanes suivie d’une chirurgie. Toutes les patientes avec une tumeur RH+ devaient recevoir une HT de 5 ans minimum. La cohorte incluait 1986 tumeurs RH+/HER2- de grade de différenciation tumorale 1-2 (soit bien ou modérément différenciée) et 630 tumeurs RH+/HER2- peu différenciées de grade 3.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) global de la méta-analyse était de 18 % (IC 95 : 17 – 19). **Le taux de pCR des tumeurs RH+/HER2- de grade 1-2 était de 7,5 % (IC 95 : 6,3 – 8,7) contre plus du double pour celles de haut grade avec un taux de 16,2 % (IC 95 : 13,4 – 19,3) pour les tumeurs RH+/HER2- de grade 3. Dans la cohorte de tumeurs RH+/HER2- l’atteinte de la pCR était positivement associée à la survie sans évènement (EFS : HR = 0,49, IC 95 : 0,33 – 0,71) et à la survie globale (OS : HR = 0,43, IC 95 : 0,23 – 0,71).** Les auteurs précisait que **ces associations étaient renforcées pour les tumeurs de haut grade** (EFS grade 3 : HR = 0,27, IC 95 : 0,14 – 0,50 ; OS grade 3 : HR = 0,29, IC 95 : 0,13 – 0,65) par rapport à celles de bas/moyen grades (EFS grade1-2 : HR = 0,63, IC 95 : 0,38 – 1,04 ; OS grade 1-2 : HR = 0,47, IC 95 : 0,21 – 1,07). [CORTAZAR2014] (NP2)

Tableau 30 : Taux de pCR et hazard ratios des indicateurs de survie par sous-groupe de différenciation tumorale dans la méta-analyse de Cortazar et al. [CORTAZAR2014]

Taux de pCR et hazard ratios des indicateurs de survie en par grade de différenciation tumorale	X (IC 95)
pCR RH+/HER2-, grade 1-2	7,5 % (6,3 - 8,7)
pCR RH+/HER2-, grade 3	16,2 % (13,4 - 19,3)
EFS RH+/HER2-	0,49 (0,33 – 0,71)
EFS RH+/HER2-, grade 1-2	0,63 (0,38 – 1,04)
EFS RH+/HER2-, grade 3	0,27 (0,14 – 0,50)
OS RH+/HER2-	0,43 (0,23 – 0,71)

OS RH+/HER2-, grade 1-2	0,47 (0,21 – 1,07)
OS RH+/HER2-, grade 3	0,29 (0,13 – 0,65)

La méta-analyse menée par *Yau et al.* regroupait 12 études pour un total de 5161 patientes atteintes de tumeurs de stade I à III (dont 1957 de sous-type RH+/HER2-) traitées par CTNA et chirurgie. Parmi les 1957 tumeurs RH+/HER2-, 5,3 % (n = 103) étaient de grade histologique 1, 46,6 % (n = 911) de grade 2 et 40 % (n = 782) de grade 3 (ainsi que 8,2 % de grade indéterminé).

Les auteurs indiquaient que les tumeurs de grade histologique 3 étaient associées à un risque augmenté d'évènements en DRFS et en EFS par rapport aux tumeurs de grade 1-2. En analyse multivariée, le score RCB des tumeurs restait un facteur prédictif indépendant de l'EFS et de la DRFS pour tous les sous-types tumoraux. L'augmentation d'un niveau de score RCB (e.g. passage de RCB0 à RCB1) chez les tumeurs peu différenciées de grade 3 était significativement associée à l'EFS et à la DFS dans la population générale (EFS : HR = 1,51, IC 95 : 1,33 -1,72, p<0,001 ; DFS : HR = 1,55, IC 95 : 1,35 – 1,77, p<0,001), comme pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- (EFS : HR = 1,55, IC 95 : 1,27 – 1,89, p<0,001 ; DFS : HR = 1,57, IC 95 : 1,28 – 1,93, p<0,001). [YAU2022] (NP2)

Essais cliniques randomisés :

Dans l'essai clinique randomisé de phase III Neo-tAnGo précédemment décrit dans l'étude d'*Earl et al.* la cohorte incluait 831 patientes atteintes de tumeurs infiltrantes de T>20 mm et cN0/N+ (cT4d comprises) dont 438 de sous-type RE+/HER2-. Les patientes traitées par CTNA (puis chirurgie) étaient randomisées en 2x2 bras afin d'observer les effets de l'ordre de la séquence de traitement (taxane avant ou après l'anthracycline) en parallèle des effets de l'ajout de gemcitabine au régime de CTNA. Parmi les 438 tumeurs RE+/HER2-, 147 étaient classées comme bien différenciées de grade 1-2 et 110 comme peu différenciées de grade 3.

Dans la cohorte RE+/HER2- les auteurs n'observaient pas d'effet de l'ajout de gemcitabine au régime de CTNA sur le taux de pCR (EC-P : 5 %, IC 95 : 4 - 11 vs EC-P+G : 8 %, IC 95 : 5 - 14). C'était également le cas pour le sous-type RE+/HER2- selon le grade tumoral, avec des taux de pCR plus hauts pour les tumeurs de haut grade (grade 3 EC-P : 12 %, IC 95 : 5 - 23 vs grade 3 EC-P+G : 16 %, IC 95 : 7 - 29) que pour les tumeurs de bas grade (grade 1-2 EC-P : 4 %, IC 95 : 1 - 11 vs grade 1-2 EC-P+G : 3 %, IC 95 : 0 - 10). L'ordre de la séquence de dispensation avait un effet sur le taux de pCR des tumeurs RE+/HER2- en faveur du taxane en premier (P±G-EC : 10 %, IC 95 : 6 - 15 vs EC-P±G : 5 %, IC 95 : 2 - 9). Cet effet était retrouvé selon le grade avec, comme précédemment, des taux de pCR plus élevés pour les tumeurs de grade 3 (grade 3 P±G-EC : 7 %, IC 95 : 1 - 18 vs grade 3 EC-P±G : 18 %, IC 95 : 10 - 30) que pour les tumeurs de grade 1-2 (grade 1-2 P±G-EC : 4 %, IC 95 : 1 - 11 vs grade 1-2 EC-P±G : 3 %, IC 95 : 0 - 10). [EARL2014] (NP3)

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective de *De Nonneville et al.* analysée auparavant était menée sur 1111 patientes atteintes de cancer du sein précoce HER2- ou HER2-low, dont 583 tumeurs de statut RH+, traitées par CTNA à base d'anthracyclines et taxanes puis chirurgie.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0/N0sn) de la population générale était de 27 % et de 13 % pour les tumeurs RH+. **En analyse univariée, le grade de différenciation tumorale des tumeurs RH+ était un facteur significativement associé au taux de pCR : avec des taux de 3 % pour les tumeurs de grade 1 (n = 64), 10 % pour le grade 2 (n = 315) et 22 % pour le grade 3 (n = 201 ; et 3 tumeurs de grade inconnu avec un taux de pCR de 33 % ; p<0,001). En analyse multivariée, ces résultats restaient significatifs pour les tumeurs de grade 3 (grade 1 vs grade 3 : OR = 10,51, IC 95 : 2,44 - 45,21, p = 0,002) mais pas pour le grade 2 (grade 1 vs grade 2 : OR = 4,16, IC 95 : 0,96 - 18,04, p = 0,057).** [DENONNEVILLE2022] (NP4)

L'étude rétrospective citée précédemment de *Crosbie et al.* regroupait une cohorte de 496 patientes atteintes de cancers du sein précoces dont 328 de sous-type RH+/HER2- parmi lesquelles 7,3 % (n = 24) de stade I, 36,9 % (n = 121) de stade II et 25,9 % (n = 85) de stade III (ainsi que 98 tumeurs, soit 29,9 %, de stade indéterminé ce qui constitue une limite importante de l'étude vis-à-vis de la population d'intérêt). Parmi les tumeurs RH+/HER2-, 56,1 % ont été traitées par CTNA, ce qui constitue également une autre limite de cette étude. Dans la cohorte de tumeurs RH+/HER2- les résultats indiquaient que 13,4 % (n = 44) des tumeurs étaient de grade 1, 49,4 % (n = 162) de grade 2 et 34,8 % (n = 114) de grade 3 (ainsi que 2,4 %, soit 8 tumeurs, de grade indéterminé).

Le taux de pCR rapporté des tumeurs RH+/HER2- était de 6,1 % (n = 20) ; parmi ces tumeurs ayant atteint la pCR 0 % (n = 0) étaient de grade 1, 10 % (n = 2) de grade 2 et 85 % (n = 17) de grade 3 (ainsi que 5 %, n=1, de grade indéterminé). [CROSBIE2023] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment décrite de *Petruolo et al.* analysait la réponse histologique mesurée par pCR (ypT0 ypN0) et l'évaluation du recours à la chirurgie conservatrice, pour les tumeurs RH+/HER2- en réponse à la CTNA. Cette étude incluait 391 patientes atteintes de 402 tumeurs (car 11 bilatérales) RH+/HER2- de stade I à III, dont 75 % (n=301) étaient cN+. Enfin 97 % (n=390) des patientes avaient reçu une CTNA à base de doxorubicine, cyclophosphamide et taxane, puis avaient été traitées par chirurgie. Dans la cohorte, 46 % (n = 186) des tumeurs étaient identifiées comme bien ou moyennement différenciées contre 49 % (n = 198) peu différenciées (et 4 %, n = 18, de grade de différenciation tumorale indéterminé). Les auteurs précisait également que 47 % (n = 188) des tumeurs étaient de grade nucléaire 1-2 contre 29 % (n = 115) de grade nucléaire 3 (et 25 %, n = 99, de grade nucléaire indéterminé).

Le taux de pCR de la cohorte globale était de 5 %, celui de la pCR mammaire était de 7 % et celui de la pCR ganglionnaire de 15 %. **En analyse univariée, les tumeurs peu différenciées avaient un taux de pCR ganglionnaire significativement supérieur aux tumeurs bien/moyennement différenciées (respectivement 21 % vs 8 %, p = 0,002). De même, les tumeurs de grade nucléaire 3 avaient un taux de pCR ganglionnaire de 26 % contre 5 % pour les tumeurs de grade nucléaire 1-2 (p = 0,001). Cette même analyse indiquait que les tumeurs peu différenciées avaient un taux significativement plus élevé de « downstaging » tumoral mammaire (50 %) que les tumeurs bien/moyennement différenciées (33 %, p = 0,01). Cette tendance était observable mais non significative pour les tumeurs de grade nucléaire 3 versus 1-2 (51 % vs 37 %, p = 0,058). En analyse multivariée, les résultats confirmaient la différence significative de pCR ganglionnaire selon le statut de différenciation tumorale (peu vs bien/moyen diff. : OR = 2,667, p = 0,014), résultat qui n'était pas confirmé pour le « downstaging » mammaire (OR = 1,30, p = 0,397).** [PETRUOLO2017] (NP4)

L'étude rétrospective de *Tang et al.* analysait une cohorte de 905 patientes atteintes de cancers du sein canaux invasifs unilatéraux (non inflammatoires mais sans précision du stade d'inclusion) ayant été

traités par CTNA, dont 220 identifiés HER2- (score IHC 0) et 685 « HER 2 low » (score IHC 1+ et 2+ avec FISH non amplifié). Parmi les 905 tumeurs 69,1 % (n = 625) étaient RE+ soit 509 tumeurs RE+/HER low et 116 tumeurs RE+/HER2- . 56,4 % (n = 510) étaient RP+. Les auteurs précisait que leurs deux sous-cohortes HER2- et HER2 low présentaient plusieurs hétérogénéités significatives concernant les caractéristiques de base, en particulier le statut ganglionnaire (p=0,014), le grade de différenciation histologique (p=0,001) et le statut des récepteurs hormonaux (RE : p<0,001 ; RP : p<0,001). Les auteurs indiquaient que les patientes avaient majoritairement reçu un traitement à base d'anthracyclines et taxanes. De plus, ils rapportaient une différence dans la répartition de l'utilisation des régimes de CTNA selon le statut HER2 entre le régime TEC (docétaxel 175 mg/m² + épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 88 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 93,2 % des HER2- (p=0,032) et le régime EC (épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 12 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 6,8 % des HER2- (p=0,032). Dans la cohorte RE+, a été observée une répartition non significativement différente des grades de différenciation tumorale (p = 0,260) entre les groupes de tumeurs HER2 low incluant 68,4 % de tumeurs de grade 1-2 contre 31,6 % de grade 3 et les tumeurs HER2- avec 62,9 % contre 37,1 %.

Le taux de pCR (ypT0 ypN0) de la cohorte globale était de 13,1 % et dans une analyse en sous-groupe, une différence significative du taux de pCR était observée au sein du groupe RE+ entre les tumeurs HER2 low (7,5 %) et HER2- (14,7 %, p=0,014). **Dans le groupe de tumeurs RE+, un grade de différenciation tumorale élevé était un facteur significativement associé à l'atteinte de la pCR en analyse univariée (grade 3 vs 1-2 : OR = 2,322, IC 95 : 1,329 - 4,055, p = 0,003) comme en analyse multivariée (OR = 1,952, IC 95 : 1,061 - 3,590, p = 0,032).** [TANG2022] (NP4)

L'étude rétrospective de Zeidman et al. précédemment citée, comparait l'usage de la CTA et de la CTNA sur une cohorte de 134 574 patientes atteintes de cancers de sous-type RH+/HER2- de stades IIA-B et III dont 21,7 % (n = 29 339) traités par CTNA puis chirurgie et 78,3 % (n = 105 324) par chirurgie puis CTA. Parmi les patientes traitées par CTNA, 12 % (n = 3505) étaient identifiées comme bien différenciées, 48,8 % (n = 14 270) comme moyennement différenciées et 39,2 % (n = 11 475) comme peu ou pas différenciées.

Le taux de pCR global des patientes traitées par CTNA était de 8,3 % (n = 2401) et au sein de celles-ci 4 % (n = 96) étaient de grade bien différencié, 21,4 % (n = 513) de moyennement différencié et 74,6 % (n = 1792) de peu ou pas différencié. Les auteurs précisait qu'en analyse multivariée une faible différenciation tumorale était significativement associée à l'atteinte de la pCR (bien diff. vs peu diff. : Ratio de Prévalence (PR) = 3,1, IC 95 : 2,47 - 3,9, p <0,0001 ; bien diff. vs moyen diff. : PR = 1,17, IC 95 : 0,93 - 1,48, p = 0,1848). **La faible différenciation tumorale était aussi retrouvée comme facteur significativement associé au « downstaging » ganglionnaire post-traitement (bien diff. vs peu diff. : PR = 1,44, IC 95 : 1,28 - 1,62, p<0,0001 ; bien diff. vs moyen diff. : PR = 0,99, IC 95 : 0,88 - 1,12, p = 0,009).** [ZEIDMAN2020] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment citée de Zhang et al. incluait 640 patientes atteintes de cancers de stades IIB à IIIC, HER2- et considérés comme « fortement RH+ » (i.e. marquage nucléaire RE >50 % ou Score Allred 6-8). Elle comparait deux groupes de patientes traitées soit par CTNA à base d'anthracyclines et/ou de taxanes (n = 495), soit par HTNA à base d'IA si ménopausées ou de tamoxifène et/ou IA avec SFO si préménopausées. Toutes ont été traitées par chirurgie. Le temps de suivi médian de cette étude était de 60,6 mois (écart interquartile : 47,2-73,9) pour le groupe CTNA et

de 55,4 mois (41,8-69,7) pour le groupe HTNA. La répartition des patientes en fonction du grade de différenciation tumorale était considérée comme statistiquement non hétérogène entre les deux bras de traitement ($p = 0,70$) avec pour le bras traité par CTNA : 14 % ($n = 69$) de grade 1, 72 % ($n = 357$) de grade 2 et 14 % ($n = 69$) de grade 3 ; et dans le bras traité par HTNA : 18,6 % ($n = 27$) de grade 1, 65,5 % ($n = 95$) de grade 2 et 15,9 % ($n = 23$) de grade 3.

En analyse multivariée, chez les patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant (CTNA comme HTNA, ce qui constitue une limite importante à l'analyse de cette étude) les résultats indiquaient qu'un grade de différenciation tumorale élevé était significativement associé de manière favorable à la survie globale des patientes (grade 1 vs grade 2 : $HR^{ajusté} = 1,77$, IC 95 : 1,24 - 2,54 ; grade 1 vs grade 3 : $HR^{ajusté} = 2,31$, IC 95 : 1,61 - 3,34 ; $p < 0,001$). [ZHANG2021] (NP4)

1.3.3.2.3. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs HER2- à taux de récepteurs hormonaux fortement positifs

Dans cette partie sont analysées 2 études rétrospectives de cohortes [PETRUOLO2017, VILLEGAS2021].

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective précédemment décrite de *Petruolo et al.* analysait la réponse histologique mesurée par pCR (ypT0 ypN0) et l'évaluation du recours à la chirurgie conservatrice pour discriminer les tumeurs RH+/HER2- spécifiquement meilleures répondeuses à la CTNA. Dans cette étude menée sur 391 patientes atteintes de 402 tumeurs (dont 11 bilatérales) RH+/HER2- de stade I à III, 86 % des tumeurs étaient cT2-3, 75 % ($n=301$) étaient cN+ et 77 % ($n=310$) étaient des tumeurs canalaire contre 23 % ($n=91$) des tumeurs lobulaires pures ou mixtes. Enfin 97 % ($n=390$) des patientes ont reçu une CTNA à base de doxorubicine, cyclophosphamide et taxane, puis ont reçu un traitement chirurgical.

Les auteurs ont décrit plusieurs « facteurs clinico-pathologiques » discriminants associés à la réduction tumorale (« downstaging ») à but de chirurgie conservatrice ainsi qu'à la pCR ganglionnaire. Le premier est le type histopathologique : les carcinomes canalaire infiltrants avaient un meilleur taux de « downstaging » que les carcinomes lobulaires infiltrants (48 % contre 16 %, $p < 0,0001$). Ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée qui a montré que les tumeurs lobulaires avaient 78 % de risques d'être moins répondeuses à la réduction tumorale que les canalaire (OR=0,22, $p=0,0007$). La tendance était similaire pour l'obtention d'une pCR ganglionnaire axillaire bien que non significative (canaire : 16 % vs lobulaire : 7 %, $p=0,086$). Un autre facteur pathologique déterminant de la réponse tumorale était l'état de différenciation tumorale : les tumeurs peu différenciées avaient un meilleur taux de « downstaging » que les tumeurs dites moyennement ou bien différenciées (50 % vs 33 %, $p=0,010$). Elles avaient également un meilleur taux de pCR axillaire (21 % vs 8 %, $p=0,002$) que les tumeurs moyennement ou bien différenciées. Cette relation positive ne se retrouvait que pour la pCR ganglionnaire en analyse multivariée (OR=2,667, $p=0,014$). **Enfin le dernier facteur identifié dans l'étude, en faveur d'une meilleure réponse tumorale à la CTNA, était le statut des récepteurs à la progestérone : en analyse univariée, les tumeurs RP- avaient un meilleur taux de réduction tumorale à visée de chirurgie conservatrice (52 vs 36 %, $p=0,030$) et de pCR axillaire (22 % vs 11 %, $p=0,024$) que les RP+.** Ces conclusions étaient renforcées par une analyse groupée qui concluait **que les tumeurs meilleures répondeuses en taux de « downstaging » ($p=0,005$) comme en taux de pCR axillaire ($p < 0,0001$) étaient celles RP- et peu différenciées.** [PETRUOLO2017] (NP4)

Tableau 31 : Taux de pCR axillaire et de réduction tumorale à visée de recours à la chirurgie conservatrice comparés en fonction du statut des récepteurs à la progestérone des tumeurs HER2- dans l'étude de Petruolo *et al.* [PETRUOLO2017]

	Récepteurs Progestérone -	Récepteurs Progestérone +	p
pCR axillaire	22 %	11 %	0,024
Réponse tumorale	52 %	36 %	0,030

L'étude rétrospective *Villegas et al.* a formé une cohorte parmi celles de 2 essais cliniques (GeparQuinto et GeparSepto) pour un total de 2765 patientes atteintes de « cancer HER2- précoce » (sans précision du stade à l'inclusion) parmi lesquelles 1769 RH+/HER2- dont 94 dites HER2-/RH « low » et 902 triples négatives. Ici la distinction était faite entre les tumeurs « RH+ » pour toute tumeur avec plus de 10 % de cellules marquées positivement aux RE ou RP et « RH low » pour toute tumeur dont le taux de cellules marquées allait de 1 % à 9 % en RE ou RP ; et RH- si le taux était de 0 % pour les RE et RP. Toutes les patientes sélectionnées ont reçu une CTNA à base d'anthracyclines et taxane durant 18 à 24 semaines.

Le taux de pCR (ypT0 ypN0) de la cohorte globale était de 18,6 %. **Un taux de pCR plus élevé était observé pour les tumeurs triples négatives (35,5 %), puis pour les RH low (27,7 %). Celui des tumeurs RH+ était de 9,4 %, la différence entre ces 3 groupes étant significative (p=0,001). La différence entre les taux de pCR du groupe global RH positif (soit RH low et RH+) et celui du groupe RH- n'était pas statistiquement significative.** En analyse univariée, les patientes RH low avaient une moins bonne DFS, DDFS et survie globale (OS) en comparaison aux patientes RH+ (p<0,001). Avec un suivi de 89,3 mois (intervalle : 87,2-91,3), aucune différence significative de survie n'a été observée entre les patientes RH low et RH- : DFS (p=0,951), DDFS (p=0,774) et OS (p=0,618). **En analyse multivariée, les différences entre les patientes RH+ et RH low se confirmaient avec un moins bon pronostic pour ces dernières : DFS : HR=0,48, IC 95 : 0,33-0,70, p<0,001 ; DDFS : HR=0,49, IC 95 : 0,33-0,74, p=0,001 ; OS : HR=0,38, IC 95 : 0,24-0,60.** De la même manière, **en analyse multivariée aucune différence significative n'était observée entre les tumeurs RH low et les RH négatives : DFS : HR=1,26, IC 95 : 0,87-1,83, p=0,132 ; DDFS : HR=1,17, IC 95 : 0,78-1,76, p=0,45 ; OS : HR=1,10, IC 95 : 0,71-1,72.** [VILLEGAS2021] (NP4)

Tableau 32 : Taux de pCR et ratios de survie sans maladie (DFS), sans maladie distante (DDFS) et globale (OS) (en analyse multivariée) comparés en fonction du statut des récepteurs hormonaux des tumeurs HER2- précoces dans l'étude de Villegas *et al.* [VILLEGAS2021]

	Récepteurs Hormonaux Low	Récepteurs Hormonaux +	p
pCR	27,7 %	9,4 %	0,001
Réduction tumorale	52 %	36 %	0,030
DFS	HR = 0,48 (IC 95 : 0,33-0,70)		<0,001
DDFS	HR = 0,49 (IC 95 : 0,33-0,74)		0,001
OS	HR = 0,38 (IC 95 : 0,24-0,60)		/

Ces deux études rétrospectives ont montré une hétérogénéité de réponse au traitement par chimiothérapie néoadjuvante au sein du sous-type histologique RH+/HER2- en fonction du statut des récepteurs hormonaux.

1.3.3.2.4. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs à faible expression d'HER2 dites « HER2 low »

Dans cette partie les 6 études rétrospectives de cohortes suivantes ont évalué la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs décrites comme « HER2 low » : [TANG2022, DENONNEVILLE2022, MIGLIETTA2022, SHAO2022, LI-YU2023, SHI2023].

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective de *Tang et al.* a analysé une cohorte de 905 patientes atteintes de cancers du sein canaux invasifs unilatéraux (non inflammatoires mais sans précision du stade d'inclusion) ayant été traitées par CTNA, dont 220 identifiés HER2- (score IHC 0) et 685 « HER 2 low » (score IHC 1+ et 2+ avec FISH non amplifié). Parmi les 905 tumeurs, 69,1 % (n = 625) étaient RE+ soit 509 tumeurs RE+/HER low et 116 tumeurs RE+/HER2- ; 56,4 % (n = 510) étaient RP+. Les auteurs ont précisé que leurs deux sous-cohortes HER2- et HER2 low présentaient plusieurs hétérogénéités significatives concernant des caractéristiques de base, en particulier le statut ganglionnaire (p=0,014), le grade de différenciation histologique (p=0,001) et le statut des récepteurs hormonaux (RE : p<0,001 ; RP : p<0,001). Les auteurs ont indiqué que les patientes avaient majoritairement reçu un traitement à base d'anthracyclines et taxanes. De plus, ils ont rapporté une différence dans la répartition de l'utilisation des régimes de CTNA selon le statut HER2 entre le régime TEC (docétaxel 175 mg/m² + épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 88 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 93,2 % des HER2- (p=0,032) et le régime EC (épirubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaines) reçu par 12 % des patientes atteintes de tumeurs HER2 low vs 6,8 % des HER2- (p=0,032).

Le taux de pCR (ypT0 ypN0) de la cohorte globale était de 13,1 %, et de 11,8 % pour le groupe HER2 low contre 17,3 % pour le groupe HER2- (p=0,037). Dans une analyse en sous-groupe, une différence significative du taux de pCR a été observée au sein du groupe RE+ entre les tumeurs HER2 low (7,5 %) et HER2- (14,7 %, p=0,014) qui n'a pas été retrouvée dans le groupe RE- (HER2 low : 24,4 % vs HER2- : 20,2 %, p=0,414). En analyse multivariée, le grade de différenciation histologique (p=0,032), le statut du marqueur Ki-67 (p<0,001), le statut RE (p=0,002), et le statut HER2 (p=0,025) étaient des facteurs prédictifs de l'atteinte de la pCR dans les tumeurs positives aux RE. Dans les tumeurs RE négatives, les facteurs prédictifs de la pCR étaient le statut ganglionnaire (p=0,001) et le statut du Ki-67 (p=0,018). [TANG2022] (NP4)

Tableau 33 : Taux de pCR de la cohorte générale et des tumeurs RE+ ou RE- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Tang et al. [TANG2022]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR	11,8 %	17,3 %	0,037
pCR des tumeurs RE+	7,5 %	14,7 %	0,014
pCR des tumeurs RE-	24,4 %	20,2 %	0,414

De Nonneville et al. ont mené une étude rétrospective sur une cohorte de 1111 patientes de plus de 18 ans atteintes de cancers du sein précoces (sans précision du stade d'inclusion) de type HER2- (IHC 0 ; 59 %, n=655) ou HER2 low (IHC 1+/2+ FISH- ; 41 %, n=456) traitées par CTNA à base d'anthracyclines et taxanes suivi d'un traitement chirurgical.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0/N0sn) global de la cohorte atteignait 27 % (n=305) mais était de 23 % pour les HER2 low contre 30 % pour les HER2- (p=0,013). Les tumeurs RH+ étaient surreprésentées dans le groupe HER2 low (63 %) par rapport au groupe HER2- (45 %, p<0,001). **Parmi les tumeurs RH+, le taux de pCR était de 13 % et le statut HER2 était un facteur associé à l'atteinte de la pCR (HER2 low : 10 % vs HER2- : 16 %, p=0,046).** **Le statut HER2-low restait un facteur indépendamment associé à un taux de pCR plus faible (OR=0,60 IC 95 0,36-1,0, p=0,049).** Cette différence d'association comme facteur indépendant et ces différences de taux de pCR ne sont pas retrouvées dans le groupe de tumeurs RH- (qui a un taux de pCR de 43 %). **Aucune différence significative n'a été observée pour la DFS à 3 ans entre les patients HER2- et HER2 low (80 %, IC 95 : 76,5-83,5 vs 82,4 %, IC 95 : 78,2-86,6 ; p=0,742) y compris dans l'analyse spécifique aux tumeurs RH+.** [DENONNEVILLE2022] (NP4)

Tableau 34 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) à 3 ans fonction du statut HER2 dans l'étude de De Nonneville et al. [DENONNEVILLE2022]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR	23 %	30 %	0,013
pCR des tumeurs RH+	10 %	16 %	0,046
pCR des tumeurs RH-	46 %	42 %	0,356
DFS (à 3 ans)	80 % (IC 95 : 76,5-83,5)	82,4 % (IC 95 : 78,2-86,6)	0,742

Une étude rétrospective de *Miglietta et al.* s'est intéressée également à la réponse des tumeurs HER2 low, ainsi qu'à la conversion phénotypique du statut HER2 des tumeurs mammaires après CTNA. L'analyse portait sur une cohorte de 446 patientes dont 98 % présentaient une tumeur canalaire avec une répartition de 58,7 % de stades II, 35,7 % de stades III et 4,7 % de stades I. Toutes ont été traitées par CTNA dont 79,4 % à base d'anthracyclines et taxanes, 15,2 % de taxanes seuls, et 2 % d'anthracyclines seules. Toutes les patientes ont été ensuite traitées par chirurgie. Dans cette cohorte, au moment du diagnostic, 23,5 % (n=105) de tumeurs étaient RH+/HER2-, 35 % (n=156) triple négatives et 41,5 % (n=185) HER2+.

Le taux global de pCR (ypT0/is ypN0) était de 34,8 %, avec un taux de pCR de 45,9 % pour le statut HER2+, contre 33,6 % pour HER2- et 21,4 % pour HER2 low (p<0,001). Aussi les tumeurs RH+/HER2- avaient un taux de pCR de 9,5 %. Dans ce sous-type histologique étaient dénombrés 31,4 % (n=33) de tumeurs identifiées comme HER2- et 68,6 % (n=72) de HER2 low. En comparaison, le taux de pCR des tumeurs triple négatives était de 38,5 %, avec une répartition de 53,2 % (n=83) de tumeurs HER2- et 46,8 % (n=73) de HER2 low. Après traitement néoadjuvant, parmi les patientes n'ayant pas atteint la pCR (n=291), le taux de discordance du statut HER2 entre son évaluation au moment du diagnostic et au moment de l'évaluation de la maladie résiduelle post CTNA était de 26,4 % dont la majorité des cas concernaient des tumeurs initialement HER2 low finalement identifiées comme HER2- (14,8 %, n=43) et inversement (8,9 %, n=26). **Enfin l'analyse exploratoire de la DFS, bien que sans échelle de suivi**

temporel précisée, ne montre aucune différence significative en fonction du statut HER2 dans la cohorte globale (HER2- vs HER2 low : HR=0,79, IC 95 : 0,51-1,21, p=0,27), ni spécifiquement au sein des sous-types histologiques RH+/HER2- (RH+/HER2- vs HER2 low/RH+ : HR=0,74, IC 95 : 0,39-1,41, p=0,35) ou triple négatif (HER2-/RH- vs HER2 low/RH- : HR=0,92, IC 95 : 0,52-1,65, p=0,79). Aucune différence significative des DFS n'a été observée entre les tumeurs ayant un statut HER2 concordant ou discordant post CTNA (HR=1,26, IC 95 : 0,81-1,95, p=0,29). [MIGLIETTA2022] (NP4)

Tableau 35 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Miglietta *et al.* [MIGLIETTA2022]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR	21,4 %	33,6 %	<0,001
pCR des tumeurs RH+	8,3 %	12,1 %	0,721
pCR des tumeurs RH-	34,2 %	42,2 %	0,327
DFS	HR = 0,79 (IC 95 : 0,51-1,21)		0,27
DFS tumeurs RH+	HR = 0,74 (IC 95 : 0,39-1,41)		0,35
DFS tumeurs RH-	HR = 0,92 (IC 95 : 0,52-1,65)		0,79

Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude rétrospective de cohorte réalisée par *Shao et al.* à partir d'une cohorte de 314 patientes atteintes de cancers du sein (décrits comme majoritairement de stade localement avancé) dont 28 % (n=88) HER2- et 72 % (n=226) HER2 low (critères identiques que précédemment). Toutes les patientes ont reçu un traitement pas CTNA (à base d'anthracyclines et taxanes) suivie d'un traitement chirurgical.

Les résultats indiquaient que les patientes présentant un cancer HER2 low avaient un taux de pCR plus bas que les HER2- (24,3 % vs 36,4 %, p=0,032) avec la définition ypT0 ypN0. Avec la définition ypTis/0 ypN0, il n'était pas retrouvé de différence significative du taux de pCR entre les deux groupes (HER2 low : 36,3 % vs HER2- : 38,6 %, p=0,798). Parmi les tumeurs RH+, le groupe HER low présentait un taux de pCR de 18,7 % contre 32,1 % pour les HER2- (p=0,035). Cette différence ne se retrouvait pas dans le groupe de tumeurs RH- (41,8 % vs 43,8 %, p=0,86). En survie à 3 ans, la DFS était de 85,6 % pour les HER2 low et 80,9 % pour les HER2- mais la différence n'était pas significative (p=0,332). Le résultat était identique pour l'OS. Aucune différence de survie n'a été non plus observée entre les tumeurs HER2- et HER2 low dans le sous-groupe de tumeurs RH+, ni dans le sous-groupe RH-. [SHAO2022] (NP4)

Tableau 36 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans maladie (DFS) et globale (OS) à 3 ans de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de *Shao et al.* [SHAO2022]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR (ypT0 ypN0)	24,3 %	36,4 %	0,032
pCR (ypT0 ypN0) des tumeurs RH+	18,7 %	32,1 %	0,035
pCR (ypT0 ypN0) des tumeurs RH-	41,8 %	43,8 %	0,860
pCR (ypT0/is ypN0)	36,3 %	38,6 %	0,798
pCR (ypT0/is ypN0) des tumeurs RH+	31 %	32,1 %	0,872
pCR (ypT0/is ypN0) des tumeurs RH-	52,7 %	50 %	0,806
DFS (3 ans)	85,6 %	80,9 %	0,332
DFS tumeurs RH+ (3 ans)	86,4 %	83,6 %	0,819
DFS tumeurs RH- (3 ans)	83,5 %	76,5 %	0,319
OS (3 ans)	92,9 %	87,9 %	0,258
OS tumeurs RH+ (3 ans)	93,5 %	88,2 %	0,633
OS tumeurs RH- (3 ans)	87,8 %	82,5 %	0,200

L'étude rétrospective de cohorte de *Li, Yu et al.* a été menée sur 283 patientes d'au moins 18 ans avec un carcinome mammaire invasif non métastatique unilatéral (sans précision du stade d'inclusion) traité par CTNA dont 44 (15,5 %) HER2- et 239 (84,5 %) HER2 low. Les patientes ont été traitées par CTNA de minimum 4 cycles avec des régimes majoritairement composés d'anthracyclines et/ou taxanes, parfois associé à du fluorouracil ou du carboplatine (sans données précises) puis par chirurgie.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) était plus faible pour les HER2 low (9,2 %) que pour les HER2- (34,1 %, p=0,000). En opposition avec les études précédentes, **les auteurs décrivent une différence significative de pCR au sein des tumeurs RH- (n = 76) selon le statut HER2, bien que toujours en défaveur du groupe HER2 low (HER2 low : 27,5 % vs HER2- : 85 %, p=0,036).** Cette différence significative de pCR selon le statut HER2 n'était pas observée dans le groupe de tumeurs RH+ (n = 207) comme précédemment. Avec une durée médiane de suivi de 59 mois (IC 95 : 58,7-59,3) les indicateurs de survie ne présentaient aucune différence en survie sans rechute (RFS) à 5 ans entre les tumeurs HER2 low et HER2- (respectivement 76,6 % vs 72,7 %, p=0,59), ni même au sein du groupe RH+ (HER2low/RH+ : 76,6 % vs RH+/HER2- : 63,2 %, p=0,18) ou au sein du groupe RH- (HER2 low/RH- : 76,5 % vs HER2-/RH- : 80 %, p=0,69). **Le taux de survie globale (OS) à 5 ans était significativement plus élevé pour les patientes atteinte d'une cancer HER2 low (92,1 %) que pour les patientes atteinte d'un cancer HER2- (81,8 %, p=0,031),** toutefois cette différence n'était pas retrouvée quand cette analyse était reproduite dans les sous-groupes spécifiques RH+ (HER2 low/RH+ : 93,1 % vs RH+/HER2- : 84,2 %, p=0,14) ou RH- (HER2 low/RH- : 88,2 % vs HER2-/RH- : 80 %, p=0,34). [LI-YU2023] (NP4)

Tableau 37 : Taux de pCR de la cohorte générale, des tumeurs RH+ ou RH-, et taux de survie sans rechute (RFS) et globale (OS) à 5 ans de la cohorte générale et des tumeurs RH+ ou RH- en fonction du statut HER2 dans l'étude de Li, Yu et al. [LI-YU2023]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR	9,2 %	34,1 %	0,000
pCR des tumeurs RH+	4,3 %	10,5 %	0,231
pCR des tumeurs RH-	27,5 %	52 %	0,036
RFS (5 ans)	76,6 %	72,7 %	0,59
RFS des tumeurs RH+ (5 ans)	76,6 %	63,2 %	0,18
RFS des tumeurs RH- (5 ans)	76,5 %	80 %	0,69
OS (5 ans)	92,1 %	81,8 %	0,031
OS des tumeurs RH+ (5 ans)	93,1 %	84,2 %	0,14
OS des tumeurs RH- (5 ans)	88,2 %	80 %	0,34

Enfin, l'étude rétrospective de cohorte de *Shi et al.* a été menée sur 436 patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral (sans précision du stade à l'inclusion) dont 238 HER2 low et 198 HER2-, traitées par CTNA à base anthracyclines et taxanes puis chirurgie. Parmi les HER2 low, 82,3 % (n=197) étaient RH+ et 52 % (n=103) l'étaient parmi les HER2- (p<0,001).

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) des tumeurs HER2 low était de 9,7 % et celui des HER2- de 14,6 % mais cette différence n'était pas significative (p=0,110). Entre ces 2 groupes, aucune différence n'a été constatée en taux de pCR mammaire (HER2 low : 12,2 % vs HER2- : 18,2 %, p=0,080), ni de pCR axillaire (HER2 low : 36,6 % vs HER2- : 36,9 %, p=0,946). Dans l'analyse par sous-groupe de récepteurs hormonaux, au sein du groupe de tumeurs RH+, aucune différence significative du taux de pCR n'a été constatée entre les tumeurs HER2 low et HER2- (RH+/HER2 low : 5,1 % vs RH+/HER2- : 2,9 %, p=0,391). C'est également le cas au sein du groupe de tumeurs RH- (RH-/HER2 low : 31,7 % vs RH-/HER2- : 27,1 %, p=0,583). [SHI2023] (NP4)

Tableau 38 : Taux de pCR, de pCR mammaire et axillaire de la cohorte générale et taux de pCR des tumeurs RH+ ou RH en fonction du statut HER2 dans l'étude de Shi *et al.* [SHI2023]

	HER2 Low	HER2 -	p
pCR	9,7 %	14,6 %	0,110
pCR mammaire	12,2 %	18,2 %	0,080
pCR axillaire	36,6 %	36,9 %	0,946
pCR des tumeurs RH+	5,1 %	2,9 %	0,391
pCR des tumeurs RH-	31,7 %	27,1 %	0,538

1.3.3.2.5. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie chez les patientes âgées

Le groupe de travail rappelle que dans cette synthèse la terminologie « patiente âgée » fait référence aux patientes de 70 ans et plus, en accord avec la définition de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG)^{13,14}.

Le critère d'âge adopté au sein de chacune des études analysées était variable.

Dans cette partie, 1 méta-analyse et 5 études rétrospectives de cohortes sont analysées pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des patientes âgées atteintes de tumeurs RE+/HER2- : [VONWALDENFELS2018, CABRERA2020, MILLER2023, VERDIAL2022, ZHANG2021, ZHANG2023].

Méta-analyse :

La méta-analyse de *Von Waldenfels et al.* a regroupé les données de 8 essais cliniques randomisés issus du German Breast Group (GBG) menés de 1998 à 2010 portant sur diverses comparaisons de l'effet des CTNA (GeparDuo, GeparTrio pilote et principale, GeparQuattro, AGO 1, Prepare, Techno et GeparQuinto) sur les tumeurs du sein localisées. L'analyse incluait au total 8949 patientes avec des critères d'éligibilité comparables d'après les auteurs : toutes les patientes étaient atteintes d'un cancer du sein primitif mesurable et confirmé par biopsie ; d'une taille ≥ 1 cm par échographie dans 2 essais, ≥ 3 cm dans 1 essai et ≥ 2 cm pour le reste des essais (incluant des stades cT1 à cT4d) ; ayant reçu un traitement par CTNA dont la base minimale était composée d'anthracyclines et taxanes. Les patientes RH+ ont reçu un traitement par hormonothérapie adjuvante selon les recommandations allemandes en vigueur ainsi qu'une radiothérapie adjuvante pour celles le nécessitant. Les auteurs cherchaient à comparer la réponse histologique en pCR et l'impact sur la survie des patientes âgées de plus de 65 ans par rapport à 3 autres tranches d'âge (<40 ans, 40-50 ans et 51-65 ans).

Parmi les 8949 patientes de l'analyse, avec un âge médian de 49 ans (intervalle : 21 – 80 ans), 3347 (49,5 %) étaient de sous-type RH+/HER2- et 566 (6,3 %) étaient âgées de plus de 65 ans dont 256 (54,9 %) de sous-type RH+/HER2-. L'analyse incluait 7,1 % (n = 634) de cancers de stade cT1, 63,7 % (n

¹³ <https://siog.org/programmes/siog-working-groups/tumour-task-forces/breast/>

¹⁴ [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30741-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30741-5/fulltext)

= 5658) de stade cT2 et 16,5 % (n = 1462) de stade cT3 ainsi que 6,5 % (n = 575) de cT4a-c, 6,2 % (n = 547) de cT4d et enfin 0,8 % (n = 73) sans informations. La cohorte globale incluait 49 % (n = 4299) de patientes de stade N0 contre 45,4 % (n = 3987) de stade N1-3 (puis 4,3 % et 1,4 % respectivement de N4-9 et N>10, ainsi que 1,9 % de non renseignées). Les auteurs indiquaient que, dans leur étude, les patientes de plus de 65 ans étaient plus atteintes par des tumeurs de stade T4a-d, avec envahissement ganglionnaire (N1-9), de grade de différenciation tumorale 2 et positives aux récepteurs à œstrogènes. Également, ils retrouvaient plus de tumeurs de sous-type RH+/HER2- chez les patientes âgées que dans les autres groupes.

L'analyse indiquait que la pCR (ypT0 ypN0) était dépendante de la tranche d'âge des patientes avec, dans la cohorte globale, une pCR de 11,7 % chez les femmes âgées de plus de 65 ans contre 14,1 % (HR = 1,32, IC 95 : 0,99 – 1,77, p = 0,063), 17,3 % (HR = 1,57, IC 95 : 1,18 – 2,10, p = 0,002) et 20,9 % (HR = 1,84, IC 95 : 1,35 – 2,50, p<0,001) pour les tranches de 51-65ans, 40-50 ans et <40 ans. Ces résultats graduels se retrouvaient renforcés dans le sous-type RH+/HER2- aux vues des taux de pCR plus bas que dans la cohorte globale et que les autres sous-types, avec respectivement 3,1 % chez les femmes de plus de 65 ans puis 6,2 % (HR= 2,06, IC 95 : 0,98 – 4,32, p = 0,058), 8,3 % (HR= 2,70, IC 95 : 1,29 – 5,65, p = 0,008) et 11 % (HR= 3,45, IC 95 : 1,59 – 7,460, p = 0,002). L'analyse multivariée par sous-groupe retrouvait que l'âge >65 ans était un facteur significativement associé à une moins bonne réponse histologique pour les tumeurs triples négatives, RH+/HER2-, de grade 3 ou avec envahissement ganglionnaire.

Tableau 39 : Taux de pCR (ypT0 ypN0) et Hazard Ratios associés par tranche d'âge, pour la cohorte générale et pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- dans l'étude de Von Waldenfels et al. [VONWALDENFELS2018]

Tranche d'âge	pCR (ypT0 ypN0)	Hazard Ratio (IC 95)	p-value
>65 ans	11,7 %	Réf.	/
51 - 65 ans	14,1 %	1,32 (0,99 – 1,77)	p = 0,063
40 - 50 ans	17,3 %	1,57 (1,18 – 2,10)	p = 0,002
<40 ans	20,9 %	1,84 (1,35 – 2,50)	p<0,001
>65 ans, RH+/HER2-	3,1 %	Réf.	/
51 - 65 ans, RH+/HER2-	6,2 %	2,06 (0,98 – 4,32)	p = 0,058
40 - 50 ans, RH+/HER2-	8,3 %	2,70 (1,29 – 5,65)	p = 0,008
<40 ans, RH+/HER2-	11 %	3,45 (1,59 – 7,460)	p = 0,002

Les analyses des indicateurs de survie menées sur une période de suivi moyenne de 62,5 mois (intervalle : 62 – 63) répertoriaient 8 % (n = 717) d'évènements de récurrences locales, 20,1 % (n = 1799) à distance et 14,9 % (n = 1336) décès. **Dans la cohorte globale, les femmes de plus de 65 ans avaient une survie sans récurrence locale (LRFS) significativement supérieure aux femmes de 40-50 ans (HR = 1,44, IC 95 : 1,01 – 2,05, p = 0,043) et <40 ans (HR = 1,95, IC 95 : 1,34 – 2,82, p<0,001) mais une survie globale (OS) significativement inférieure que celle des femmes de 51-65 ans (HR = 0,73, IC 95 : 0,59 –**

0,90, $p = 0,003$) et **40-50 ans** (HR = 0,74, IC 95 : 0,60 – 0,91, $p = 0,005$). Pas d'autre différence significative entre groupes d'âge n'était observée pour ces indicateurs, ni en survie sans maladie (DFS), ni en survie sans maladie à distance (DDFS). **Parmi les patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2-, les patientes de plus de 65 ans avaient significativement une plus faible DDFS que celles de 40-50 ans** (HR = 0,71, IC 95 : 0,52 – 0,98, $p = 0,038$). **Elles avaient aussi une plus faible OS que les femmes de 51-65 ans** (HR = 0,60, IC 95 : 0,42 – 0,86, $p = 0,005$) **et que celles 40-50 ans** (HR = 0,50, IC 95 : 0,35 – 0,73, $p < 0,001$). Toutefois, les auteurs précisait que ces résultats en survie globale n'étaient pas maintenus dans le sous-groupe où la pCR était atteinte. Aucune autre différence de survie n'a été relevée pour les différents sous-groupes analysés. [VONWADENFELS2018] (NP2)

Étude rétrospective de cohorte :

L'étude rétrospective monocentrique de cohorte de *Cabrera-Galeana et al.* avait pour objectif d'évaluer l'impact de la CTNA chez les patientes âgées de plus de 65 ans comparées à celles de moins de 65 ans. La cohorte incluait 2216 patientes atteintes de cancers du sein ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie néoadjuvante (sans précision sur le régime utilisé) de stades cT1-4 et cN1-3. Les patientes avaient reçu une radiothérapie adjuvante et celles avec des cancers RH+ ont également été traitées par une hormonothérapie adjuvante selon les recommandations en vigueur.

La cohorte incluait 243 (11 %) patientes d'âge supérieur à 65 ans dont 146 (60 %) atteintes de tumeurs RH+/HER2- contre 1973 (89 %) patientes d'âge inférieur à 65 ans dont 1011 (21,2 %) avec tumeurs RH+/HER2-. Le sous-type RH+/HER2- était le plus commun dans la cohorte globale ($n = 1157$, 52,2 %) et selon les auteurs, significativement, le plus représenté parmi les femmes de plus de 65 ans ($p = 0,38$). Parmi les patientes d'âge <65 ans, la répartition des stades tumoraux était la suivante : les cT1 représentaient 2,6 % ($n = 52$), les cT2 34 % ($n = 672$), cT3 35 % ($n = 690$) et les cT4 27,8 % ($n = 548$). Chez les femmes d'âge >65 ans, la répartition était la suivante : cT1 = 1,7 % ($n = 4$), cT2 = 28,4 % ($n = 69$), cT3 = 25,9 % ($n = 63$), cT4 = 43,6 % ($n = 106$). De même pour l'envahissement ganglionnaire la répartition chez les femmes d'âge <65 ans était : cN0 = 9,7 % ($n = 191$), cN1 = 46,4 % ($n = 915$), cN2 = 37 % ($n = 729$), cN3 = 6,9 % ($n = 137$). Chez les femmes âgées de plus de 65 ans, les groupes étaient répartis comme suit : cN0 = 6,6 % ($n = 16$), cN1 = 39,9 % ($n = 97$), cN2 = 46,1 % ($n = 112$) et cN3 = 7 % ($n = 17$). Les auteurs précisait donc que les patientes âgées de plus de 65 ans étaient plus représentées par des tumeurs RE+ ($p < 0,001$) et des formes avancées avec des tailles tumorales supérieures ($p < 0,001$) et un envahissement ganglionnaire plus élevé ($p = 0,017$).

L'étude rapportait que parmi les femmes de plus de 65 ans 26,3 % ($n = 64$), contre 35,3 % ($n = 667$; $p = 0,01$) des plus jeunes, **avaient atteint la pCR** (ypT0/is ypN0) **et que cette dernière était un facteur associé à l'âge** (OR = 0,66, IC 95 : 0,48 – 0,91) **en défaveur des femmes d'âge >65 ans. Cette tendance était retrouvée chez les femmes atteintes de tumeurs RH+/HER2-** (pCR >65 ans : 14,38 %, $n = 21$ vs pCR <65 ans : 21,86 %, $n = 221$; OR = 0,62, IC95 : 0,67 – 1,04, $p = 0,07$) **bien que non significative.** Dans cette étude au suivi médian de 60,7 mois, les auteurs indiquaient que l'atteinte de la pCR était associée à une DFS et OS améliorée tous groupes d'âge confondus. Cependant, chez les femmes âgées de plus de 65 ans, malgré un taux de pCR plus faible, ils ne montraient pas de différence de DFS à 5 ans tous sous-types confondus (DFS 5 ans : >65 ans = 72,6 % vs <65 ans = 72,6 %, $p = 0,85$). **Les auteurs ne relevaient aucune différence de survie en DFS ni en OS selon le groupe d'âge, ni en population globale ni par sous-type tumoral** (DFS 5 ans RH+/HER2- : HR = 0,8, IC 95 : 0,53 – 1,10, $p = 0,151$; OS 5 ans RH+/HER2- : HR = 0,7, IC 95 : 0,42 – 1,14, $p = 0,148$). **Les auteurs considéraient que l'âge n'était pas un**

facteur pronostique de la survie des patientes dans cette étude, ainsi le seul facteur significatif de la survie était l'atteinte de la pCR ou non, en population générale ($p < 0,001$) comme dans chacun des sous-types tumoraux (RH+/HER2- : $p < 0,001$; HER2+ : $p < 0,001$; TN : $p < 0,001$). [CABRERA2020] (NP4)

Tableau 40 : Taux de pCR (ypT0/is ypN0) et hazard ratios associés aux indicateurs de survie par tranche d'âge, pour la cohorte générale et pour les tumeurs de sous-type RH+/HER2- dans l'étude de Cabrera et al. [CABRERA2020]

Tranche d'âge	>65 ans	<65 ans	OR/HR (IC 95)	p-value
pCR (ypT0/is ypN0)	26,3 %	35,3 %	0,66 (0,48 - 0,91)	$p = 0,01$
pCR (ypT0/is ypN0), RH+/HER2-	14,38 %	21,86 %	0,62 (0,62 - 1,04)	$p = 0,07$
DFS	/	Réf.	0,8 (0,85 - 1,03)	$p = 0,79$
OS	/	Réf.	0,8 (0,56 - 1,14)	$p = 0,216$
DFS, RH+/HER2-	/	Réf.	0,8 (0,53 - 1,10)	$p = 0,151$
OS, RH+/HER2-	/	Réf.	0,7 (0,42 - 1,14)	$p = 0,148$

L'étude rétrospective menée par Miller et al. visait à observer l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante (et de l'hormonothérapie néoadjuvante) selon les classes d'âge. Elle incluait 43 009 patientes de plus de 18 ans, atteintes de cancers du sein de sous-type RH+/HER2-, invasifs non métastatiques de stades cT1-4 cN0-3 et ayant reçu un traitement par CTNA ou une HTNA (mais pas les deux) sans précision des régimes de traitements reçus, suivi d'un traitement chirurgical mammaire, et axillaire si cN+.

Dans la cohorte générale, 84,8 % des patientes ont reçu une CTNA contre 15,4 % une HTNA. Ces chiffres variaient en fonction des tranches d'âge : chez les femmes d'âge < 50 ans ($n = 14\ 380$) 96,9 % ont reçu une CTNA, contre 85,5 % chez les 50 - 69 ans ($n = 23\ 006$) et 51 % chez les femmes d'âge ≥ 70 ans ($n = 5623$). Parmi les patientes de plus de 70 ans : 51,7 % avaient entre 70 et 74 ans dont 65,1 % ont reçu une CTNA, 27,7 % avaient entre 75 et 79 ans dont 48,5 % ont reçu une CTNA et 20,6 % avaient plus de 80 ans dont 19,4 % ont reçu une CTNA. Les auteurs indiquaient que pour les 3 classes d'âge étudiées (<50 ans, 50-69 ans et >70 ans), le critère d'âge comme l'atteinte de la pCR influait significativement sur la survie globale ($p < 0,001$).

Dans la cohorte générale ayant reçu une CTNA ($n = 36\ 465$), le taux de pCR (mammaire et ganglionnaire) était de 4,7 %, celui de pCR mammaire de 6,1 % et celui de pCR ganglionnaire de 8,1 %. **Les patientes de plus de 70 ans ayant reçu une CTNA ($n = 2870$) présentaient des taux de pCR inférieurs avec respectivement 3 %, 5,5 % et 6,4 %. Les patientes de cette tranche d'âge atteignaient significativement moins la pCR mammaire et/ou ganglionnaire (taux de non-PCR des ≥ 70 ans : 85,1 %) que les tranches d'âge plus jeune (50 - 69 ans : 82,2 % ; < 50 ans : 77,7 % ; $p < 0,001$). Les auteurs ajoutaient que parmi les femmes de plus de 70 ans 24,8 % ne changeaient pas de stade après le traitement par CTNA et 4,4 % étaient passées au stade supérieur en taille (T) et envahissement ganglionnaire (N). Les auteurs indiquaient qu'indépendamment du statut de la pCR, la survie globale (non ajustée) des patientes de plus de 70 ans était toujours plus faible que celle des patientes plus jeunes ($p < 0,001$). Avec un suivi médian de 109,5 mois (IC 95 : 96,7 – non estimable), le taux de survie**

à 1 an des patientes ≥ 70 ans était de 95,2 % (IC 95 : 94,4 - 96) et à 5 ans de 70,5 % (IC 95 : 68,2 – 72,7). Enfin après ajustement sur les autres co-variables, l'obtention de la pCR (globale, mammaire ou ganglionnaire) était associée à une amélioration de la survie globale (HR = 0,58, IC 95 : 0,53 - 0,64, $p < 0,001$) pour la cohorte globale de patientes, alors que **chez les patientes de plus de 70 ans l'obtention de la pCR ou non n'était pas associée à une différence significative en OS ($p = 0,17$).** [MILLER2023] (NP4)

L'étude rétrospective de *Verdial et al.* avait également pour objectif d'observer l'influence de l'âge sur les effets de la CTNA. L'étude incluait 1383 patientes atteintes de cancers du sein de stades I à III ayant été traitées par CTNA, dont 92 % ($n = 1268$) par régime d'anthracycline et taxol. Ce régime était plus fréquemment utilisé chez les femmes jeunes (groupe des patientes < 40 ans : 95 % vs 41-60 ans : 94 % vs ≥ 61 ans : 84 % ; $p < 0,001$). De plus, 12 % des régimes incluaient du carboplatine, principalement pour les tumeurs de sous-type triple négatif. Dans la cohorte globale, 22 % des patientes avaient moins de 40 ans, 56 % de 40 à 60 ans et 22 % avaient plus de 60 ans. Aussi 35 % de la cohorte était de sous-type RH+/HER2- contre 36 % de HER2+ et 28,5 % de triple négatif avec une distribution uniforme des sous-types à travers les tranches d'âge.

Le taux de pCR (ypT0/is pN0) de la cohorte globale de l'étude était de 34 %, le taux de pCR des tumeurs de sous-type RH+/HER2- était de 9,4 %, significativement plus bas que les autres sous-types (HER2+ : 38 % ; TN : 55 % ; $p < 0,001$). **Les taux de pCR ne différaient pas selon les tranches d'âge dans la cohorte globale ($p = 0,30$) comme dans la cohorte RH+/HER2- ($p = 0,50$).** [VERDIAL2022] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment citée de *Zhang et al.* incluait 640 patientes atteintes de cancers de stades IIB à IIIC, HER2- et considérés comme « fortement RH+ » (*i.e.* marquage nucléaire RE > 50 % ou Score Allred 6-8). Elle comparait deux groupes de patientes traitées soit par CTNA à base d'anthracyclines et/ou de taxanes ($n = 495$), soit par HTNA à base d'IA si ménopausées ou de tamoxifène et/ou IA avec SFO si préménopausées. Toutes ont été traitées par chirurgie. Le temps de suivi médian de cette étude était de 60,6 mois (écart interquartile : 47,2-73,9) pour le groupe CTNA et de 55,4 mois (41,8-69,7) pour le groupe HTNA.

La répartition des patientes en fonction de l'âge n'était pas statistiquement différente entre les deux bras avec pour le bras CTNA : 46,5 % ($n = 230$) de patientes de 20 à 49 ans, 31,5 % ($n = 156$) de patientes de 50 à 59 ans, 14,5 % ($n = 72$) de patientes de 60 à 69 ans et 7,5 % ($n = 37$) de patientes de 70 ans ou plus (contre respectivement dans le bras HTNA, 20-49 ans : 46,2 %, 50-59 ans : 31 %, 60-69 ans : 14,7 %, ≥ 70 ans : 8,3 % ; $p = 0,99$). **L'âge était un facteur significativement associé à la mortalité toutes causes confondues chez les patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant (50-59 vs 20-49 : $HR^{ajusté} = 1,13$, IC 95 : 1,03 - 2,24 ; 60-69 vs 20-49 : $HR^{ajusté} = 1,25$, IC 95 : 1,13 - 2,45 ; ≥ 70 vs 20-49 : $HR^{ajusté} = 1,37$, IC 95 : 1,17 - 3,49 ; $p = 0,002$).** Ces résultats incluaient les 145 patientes traitées par HTNA, ce qui constitue une limite importante de l'analyse qui peut en être faite. [ZHANG2021] (NP4)

L'étude rétrospective de *Zhang et al.* décrite précédemment était construite sur une cohorte de 8495 patientes âgées de 66 ans ou plus, atteintes de cancers du sein invasifs de stades I à III, dont plus de 4452 de sous-type RH+/HER2-. L'étude a comparé les résultats en survie globale (OS) et survie sans récurrence (RFS) entre les patientes ayant reçu une CTA (79,2 %) versus une CTNA (20,8 %) (sans précision des régimes de chimiothérapie). L'étude avait un suivi médian de 48 mois (IQR : 43).

Pour rappel, chez ces patientes de plus de 66 ans, les taux de survie globale ne montraient pas de différence significative entre un traitement par CTNA (versus par CTA) pour les tumeurs RH+/HER2- de stade I-II (HR=1,226, IC 95 : 0,863-1,742, $p = 0,2561$, $p^{ajustée} = 0,3073$) et de stade III (HR=1,712, IC 95 :

1,062-2,761, $p=0,0273$, $p^{\text{ajustée}}=0,1068$) bien qu'une tendance en défaveur de la CTNA soit constatée. La même tendance non significative était observée en RFS (stade I-II : HR=1,305, IC 95 : 1,007-1,693, $p=0,0445$, $p^{\text{ajustée}}=0,1068$; stade III : HR=1,379, IC 95 : 0,945-2,010, $p=0,0953$, $p^{\text{ajustée}}=0,1634$). **On note qu'après ajustement statistique des analyses, aucun des résultats de survie de l'étude n'était significatif dans aucun des sous-types moléculaires dans cette cohorte de patientes d'âge ≥ 66 ans.** Par ailleurs, aucun taux de pCR ou donnée de survie n'était donné dans cette étude, seulement les ratios associés à leurs éléments statistiques (IC 95, p-value). [ZHANG2023] (NP4).

1.3.3.2.6. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie selon le statut ménopausique des patientes

Le groupe de travail rappelle que dans cette synthèse la ménopause est définie par un âge supérieur à 60 ans, ou une aménorrhée spontanée consécutive d'au moins 12 mois à partir de l'âge de 50 ans, ou une annexectomie bilatérale.

Toute patiente sous contraception hormonale au diagnostic est considérée comme non ménopausée.

Dans cette partie, 1 essai clinique randomisé et 3 études rétrospectives de cohortes sont analysés pour évaluer la réponse au traitement par CTNA des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- en fonction de leur statut ménopausique : [YU2019, TANG2022, CROSBIE2023, ZHANG2021].

Essai clinique randomisé :

L'essai randomisé de phase III précédemment rapporté dans l'étude de *Yu et al.* évaluait en 2 bras une option mixte de traitement par hormonothérapie associée à une CTNA (HCTNA) comparée à une CTNA standard. Cet essai randomisait 249 patientes entre 20 et 70 ans, atteintes de tumeurs RH+/HER2-, canalaire, unilatérales, de stades IIB à IIIC opérables ou localement avancés (si N0 : avec facteurs de risques). Au sein de la cohorte dans un bras comme dans l'autre on retrouvait 68 % (n = 169) de patientes préménopausées contre 40 % (n = 80) de patientes post-ménopausées (sans précision de définition de la ménopause).

Dans le bras traité par CTNA standard, la pCR était de 4 % (contre 7,2 % pour le bras HCTNA, $p = 0,278$). **En analyse par sous-groupe, le statut ménopausique n'était pas un facteur significativement associé à la réponse clinique des tumeurs au traitement ($p = 0,665$) et aucune différence significative en réponse clinique (mesure par imagerie, variable non précisée) selon le traitement n'était observée dans le sous-groupe de patientes préménopausées (réponse clinique CTNA : 76,2 % vs RC HCTNA : 85,9 %, $p = 0,108$) comme dans celui des patientes post-ménopausées (RC CTNA : 65 % vs RC HCTNA : 82,5 %, $p = 0,075$). [YU2019] (NP3)**

Études rétrospectives de cohortes :

L'étude rétrospective de *Tang et al.* analysée précédemment incluait une cohorte de 905 patientes atteintes de cancers du sein canalaire invasifs unilatéraux (non inflammatoires mais sans précision du stade à l'inclusion) ayant été traités par CTNA, dont 220 identifiés HER2- et 685 « HER 2 low ». Parmi les 905 tumeurs, 69,1 % (n = 625) étaient RE+ soit 509 tumeurs RE+/HER low et 116 tumeurs RE+/HER2-.

56,4 % (n = 510) étaient RP+. Les auteurs précisait que leurs deux sous-cohortes HER2- et HER2 low présentait plusieurs hétérogénéités significatives concernant les caractéristiques de base, en particulier le statut ganglionnaire (p=0,014), le grade de différenciation histologique (p=0,001) et le statut des récepteurs hormonaux (RE : p<0,001 ; RP : p<0,001). Les auteurs indiquaient que les patientes avaient majoritairement reçu un traitement à base d'anthracyclines et taxanes.

Parmi les tumeurs RE+/HER2-, on retrouvait 38,8 % (n = 45) de patientes préménopausées, 37,1 % (n = 43) de patientes périménopausées et 24,1 % (n = 28) de patientes post-ménopausées (sans précision de définition de la ménopause). Pour les tumeurs RE+/HER low, ces chiffres étaient respectivement de 33,6 %, 38,3 % et 28,1 % et ne différaient pas significativement des précédents (p = 0,518). **En analyse univariée, pour les tumeurs RE+, le statut ménopausique n'était pas un facteur significativement prédictif de l'atteinte de la pCR** (prém vs périM : OR = 0,625, IC 95 : 0,331 - 1,181 ; prém vs postM : OR = 0,577, IC 95 : 0,281 - 1,184 ; p = 0,207). [TANG2022] (NP4)

L'étude rétrospective citée précédemment de *Crosbie et al.* regroupait une cohorte de 496 patientes atteintes de cancers du sein précoces dont 328 de sous-type RH+/HER2- parmi lesquels 7,3 % (n = 24) de stade I, 36,9 % (n = 121) de stade II et 25,9 % (n = 85) de stade III (ainsi que 98 tumeurs, soit 29,9 %, de stade indéterminé ce qui constitue une limite importante de l'étude considérant la population d'intérêt). Parmi les tumeurs RH+/HER2-, 56,1 % ont été traitées par CTNA, ce qui constitue également une limite importante de cette étude.

Dans la cohorte de tumeurs RH+/HER2- les résultats indiquaient que 67,7 % (n = 222) des patientes étaient post-ménopausées, 3 % (n = 10) étaient périménopausées et 22,9 % (n = 75) étaient préménopausées (ainsi que 6,4 %, soit 21 patientes, de statut ménopausique indéterminé ; sans précision de définition de la ménopause). Le taux de pCR rapporté des tumeurs RH+/HER2- était de 6,1 % (n = 20). **Parmi ces tumeurs ayant atteint la pCR, 50 % (n = 10) l'étaient chez des patientes post-ménopausées, 50 % (n = 10) chez des patientes périménopausées et 0 % (n = 0) chez les patientes préménopausées** (ainsi que 0 %, n=0, chez des patientes au statut indéterminé). [CROSBIE2023] (NP4)

L'étude rétrospective précédemment citée de *Zhang et al.* incluait 640 patientes atteintes de cancers de stades IIB à IIIC, HER2- et considérés comme « fortement RH+ » (i.e. marquage nucléaire RE >50 % ou Score Allred 6-8). Elle comparait deux groupes de patientes traitées soit par CTNA à base d'anthracyclines et/ou de taxanes (n = 495), soit par HTNA à base d'IA si ménopausées ou de tamoxifène et/ou IA avec SFO si préménopausées. Toutes ont été traitées par chirurgie. Le temps de suivi médian de cette étude était de 60,6 mois (écart interquartile : 47,2-73,9) pour le groupe CTNA et de 55,4 mois (41,8-69,7) pour le groupe HTNA.

La répartition des patientes en fonction du statut ménopausique (sans précision de définition de la ménopause) n'était pas statistiquement différente entre les deux bras, avec pour le bras CTNA 50,5 % (n = 250) de patientes post-ménopausées contre 49,5 % (n = 245) de patientes préménopausées (contre postM : 44,1 % et prém : 55,9 % dans le bras HTNA ; p = 0,89). **En analyse multivariée, le statut ménopausique était un facteur significativement associé à la survie globale, indiquant un effet défavorable pour les patientes préménopausées** (prém vs postM HR^{ajusté} = 1,35, IC 95 : 1,13 - 1,56, p<0,001). **Ces résultats incluaient les 145 patientes traitées par HTNA, ce qui constitue une limite importante à l'analyse qui peut en être faite.** [ZHANG2021] (NP4)

1.3.4. Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?

Afin de discuter des modalités thérapeutiques de la chimiothérapie néoadjuvante le groupe de travail rappelle l'importance du bilan d'extension local et du bilan d'extension à distance avant le recours à celle-ci.

Les recommandations INCa – SFSPM 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques – Partie 2 » ont détaillé dans le « **Chapitre 4 – En cas de chimiothérapie néoadjuvante** », « **Question 21 : quel bilan radiologique initial recommander ? (mammographie, échographie, IRM)** » avec pour rappel, les conduites à tenir suivantes :

Bilan d'extension locale

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

Bilan d'extension à distance

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

Au-delà de la question de l'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein RH+/HER2- localisés à travers ses indications, doit être éclaircie la question de la thérapeutique la plus adaptée.

Le groupe de travail rappelle que le traitement standard par chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein RE+/HER2- localisés :

- est composé d'anthracyclines, cyclophosphamide et de taxanes en administration séquentielle pour 6 à 8 cycles ;
- peut être proposé en dose dense, option à privilégier pour les tumeurs agressives ;
- ne nécessite pas de contenir de fluorouracil, de gemcitabine, ni de carboplatine. »

1.3.4.1. Concernant la modification du schéma d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante

Dans cette partie sont analysés 1 revue de littérature, 3 essais cliniques de phase III et 3 études rétrospectives de cohortes [TORRISI2021, DREZDE2020, LOBEFARO2020, VRIENS2017, EARL2014, VONMINCKVITZ2013, RIGTER2013].

1.3.4.1.1. Schéma dose dense en situation néoadjuvante

D'après la revue de *Torrise et al.* dédiée à la CTNA dans les cancers RH+/HER2-, il existe une littérature assez faible concernant la comparaison des différents schémas de chimiothérapie en situation néoadjuvante par sous-type histologique. Selon leur analyse, malgré une extrapolation de résultats issus d'essais plus généraux, il est difficile d'extraire des conclusions concernant le schéma adapté à ces tumeurs. Leur travail s'est aussi penché sur l'utilisation en situation néoadjuvante d'un schéma « dose dense » c'est-à-dire à doses augmentées ou à doses similaires mais à durée intercycles raccourcie. Les auteurs indiquent que ce type de schéma a fait ses preuves au global dans les cancers du sein en situation adjuvante, mais que son évaluation dans la situation néoadjuvante n'a pas abouti à des conclusions du fait d'une trop grande hétérogénéité des résultats des différentes études ; d'autant plus qu'aucune des études analysées n'était RH+/HER2- spécifique. [TORRISI2021] (NP4)

Étude rétrospective de cohorte :

L'étude rétrospective de cohorte de *Drezde et al.* a été menée sur une cohorte composée de 200 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II à III dont 105 de sous-type RH+/HER2-. Toutes ont été traitées par une CTNA basée sur 4 cycles d'AC (doxorubicine 60 mg/m² et cyclophosphamide 600 mg/m²), suivis de 12 cycles de paclitaxel 80 mg/m² hebdomadaire. Les 200 patientes étaient réparties en 2 sous cohortes : une ayant reçu la CTNA en schéma standard soit un cycle d'AC toutes les 3 semaines et l'autre en schéma dose dense (dd) soit un cycle toutes les 2 semaines. Toutes ont reçu par la suite un traitement chirurgical mammaire et ganglionnaire, presque toutes ont reçu un traitement par radiothérapie mammaire et ganglionnaire. Enfin toutes les patientes atteintes de tumeurs RH+ ont reçu une HT à base de tamoxifène ou par inhibiteur de l'aromatase associée à une SFO.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) global de l'étude était de 26 %, avec en détail un taux de 18,8 % pour les patientes du bras schéma standard contre 33,3 % pour celles en schéma dd (p=0,019). Chez les

patientes RH+/HER2-, la pCR n'était atteinte que dans 13,3 % des cas et le statut HER2 amplifié était un facteur associé positivement à l'atteinte de la pCR. Cependant l'étude ne comparait pas la réponse par sous-type histologique entre les deux bras de traitements. Avec un suivi médian de 9,51 ans (intervalle : 1,20-16,0), les auteurs n'ont n'observé **aucune différence notable en EFS ou en OS entre les deux schémas**. De plus, **aucune analyse de survie par sous-groupe n'est présentée**. Il apparaît difficile de tirer une conclusion de cette étude pour le sous-type RH+/HER2-. Pour la cohorte globale (tous sous-types confondus), le bras schéma dose-dense présentait un meilleur taux de pCR. On note qu'aucune analyse n'a été effectuée sur les effets indésirables de ce schéma dose-dense dans cette étude. [DREZDE2020] (NP4)

1.3.4.1.2. Augmentation du nombre de cycles en situation néoadjuvante

Étude rétrospective de cohorte :

Une étude rétrospective de cohorte a été menée par *Lobefaro et al.* pour évaluer l'impact de l'augmentation du nombre de cycles du protocole de CTNA. Leur cohorte était composée de 209 patientes de 18 ans ou plus atteintes d'un cancer HER2- de stade II-III dont 147 RH+/HER2- et 62 triples négatifs. L'étude était divisée en deux sous-cohortes comparatives selon le régime de CTNA reçu : soit 3 cycles de AT60/200 (doxorubicine 60 mg/m² + paclitaxel 200 mg/m², q 3 semaines) puis 3 cycles de CMF600/40/600 (cyclophosphamide 600 mg/m² + méthotrexate 40 mg/m² + fluorouracil 600 mg/m² à J1 et J8 q 4 semaines) ; soit 4 cycles AT60/200 puis 4 cycles CMF600/40/600. Pour le sous-type histologique RH+/HER2-, la répartition était de 83 patientes dans le bras 3+3 cycles et 64 dans le bras 4+4 cycles.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) sur la cohorte globale était de 13,9 % mais de seulement 2,7 % pour les RH+/HER2- (contre 40 % pour les triples négatifs, p=0,009) ; aucune différence significative n'a été retrouvée en pCR entre les deux groupes (groupe 3+3 cycles : 15,3 % vs groupe 4+4 cycles : 12,2 %, p=0,55). De plus, les auteurs relèvent que la pCR n'était pas associée à une meilleure survie chez les RH+/HER2- (contrairement aux cancers triples négatifs). Après un suivi médian de 76,96 mois (intervalle interquartile : 46,98-96,16), **aucune différence significative n'était observable, ni en DFS (p=0,49) ni en OS (p=0,94) entre les deux bras. Il en va de même pour l'analyse intercohortes selon le sous-type histologique : aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en DFS (RH+/HER2-, groupe 3+3 vs 4+4 : p=0,73) ou en OS (RH+/HER2-, groupe 3+3 vs 4+4 : p=0,48)**. L'analyse multivariée avant ou après ajustement de sensibilité (exclusion des patients cT4 plus fortement présents dans le bras 4+4 pouvant fausser l'équilibre) n'a abouti à aucune conclusion significative. De même, aucune différence significative n'a été retrouvée dans la répartition des effets indésirables. [LOBEFARO2020] (NP4)

1.3.4.1.3. Administration séquentielle versus concomitante des molécules de CTNA

Une autre des modifications expérimentées dans la mise en place du schéma de CTNA est celle d'une administration non plus séquentielle mais concomitante des molécules.

Essai clinique randomisé :

C'est le sujet de l'étude de *Vriens et al.* sur l'essai randomisé de phase III multicentrique INTENS. Cet essai a regroupé 201 patientes atteintes d'une tumeur ≥3 cm et/ou cN+ (non métastatique) dont 109

étaient RH+/HER2-. Les patientes ont été randomisées et stratifiées en deux bras : le bras séquentiel « standard » dit AC-T reçoit 4 cycles de doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines, puis 4 cycles de docétaxel 100 mg/m² q 3 semaines ; l'autre bras « simultané » dit TAC reçoit 6 cycles de docétaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m², le tout en même temps q 3 semaines. Les patientes ont reçu un traitement chirurgical post-traitement néoadjuvant, mais cette information est donnée de manière implicite.

Le taux global de pCR (ypT0/is ypN0) de l'étude était de 28 % pour le bras séquentiel AC-T versus 19 % pour le bras simultané TAC (OR=1,6, IC 95 : 0,90-3,21). Les taux de pCR par sous-type ne sont pas présentés dans cette étude. Du point de vue de la survie, l'étude a un suivi médian de 6 ans (intervalle : 0,04-8,41). **La survie en DFS à 5 ans était de 81 % pour le protocole séquentiel contre 71 % pour le simultané (p=0,015 ; HR : 0,50, IC 95 : 0,29-0,86).** **La survie en OS était de 84 % vs 76 % (p=0,041 ; HR=0,55, IC 95 : 0,29-1,03).** **L'analyse multivariée indiquait que le protocole séquentiel était significativement favorable en DFS uniquement pour les patientes du sous-type RH+/HER2- (HR=0,271, IC 95 : 0,098-0,748), mais aussi pour les patientes cN+ (HR=0,499, IC 95 : 0,277-0,898) et cT1-2 (HR=0,246, IC 95 : 0,101-0,596).** Globalement, les auteurs ont conclu que le schéma séquentiel était favorable à l'ensemble des patientes et particulièrement aux patientes de sous-type RH+/HER2- comparativement au schéma simultané. Toutefois, dans cette étude ne sont pas mesurés les effets indésirables liés aux 2 schémas, bien qu'ils pourraient être plus nombreux dans le bras simultané du fait du cumul de médicaments, ce qui influencerait sur ces conclusions. [VRIENS2017] (NP2)

Tableau 41 : Taux de pCR et de survie sans maladie (DFS) et globale (OS) en : fonction du schéma de CTNA séquentiel (AC-T) ou simultané (TAC) dans l'étude de Vriens et al. [VRIENS2017]

	Bras séquentiel (AC-T)	Bras simultané (TAC)	Ratio	p
pCR	28 %	19 %	OR = 1,60 (IC 95 : 0,90-3,21)	/
Survie DFS (5 ans)	81 %	71 %	HR = 0,50 (IC 95 : 0,29-0,86)	0,015
Survie OS	84 %	76 %	HR = 0,55 (IC 95 : 0,098-0,748)	0,041

L'essai clinique Neo-tAnGo multicentrique de phase III randomisé en 2x2 bras a analysé à la fois l'effet de l'ajout de la gemcitabine à un protocole de CTNA standard mais aussi l'effet de la réorganisation de la séquence de dispensation des différentes molécules de la CTNA. Il a regroupé un total de 831 patientes de plus de 18 ans atteintes d'un cancer du sein invasif de cT>20 mm avec ou sans atteinte ganglionnaire dont 438 RH+/HER2-. L'étude était composée de 4 bras croisés : 2 bras avec séquence standard : A = soit 4 cycles EC (épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines) puis 4 cycles de paclitaxel (175 mg/m² q 2 semaines) ; B = soit 4 EC90/600 puis 4 paclitaxel 175 + gemcitabine (2000 mg/m² q 2 semaines) et 2 bras avec les mêmes séquences inversées : soit C = 4 paclitaxel 175 puis EC90/600 ; soit D = 4 paclitaxel + gemcitabine 175/2000 puis 4 EC90/600. Toutes les patientes ont été traitées par chirurgie (mammaire et axillaire) selon le protocole local en vigueur et 91 % des patientes ont reçu une radiothérapie. Toutes les patientes atteintes d'un cancer RE+ (67 %) ont reçu une HT adaptée à leur situation et 96 % des patientes atteintes d'un cancer HER2+ ont eu un traitement complémentaire adjuvant par trastuzumab.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) de l'étude était de 17 %. Les bras ayant une séquence inversée (C et D) avec le paclitaxel en premier avaient un meilleur taux de pCR (20 %, IC 95 : 16-24) que les autres (A + B = 15 %, IC 95 : 11-18, p=0,03) indépendamment de l'ajout ou non de gemcitabine. Ce résultat était également validé dans le sous-type RH+/HER2- pour lequel les auteurs n'ont pas observé de différence du taux de pCR en fonction de l'ajout de gemcitabine ou non mais une différence de taux de pCR en faveur de la dispensation du paclitaxel en premier (10 %, IC 95 : 6-15 vs 5 % IC 95 : 2-9, p=0,02). C'est le seul sous-type pour lequel ce résultat a également été observé. Quant aux résultats de survie, avec un suivi médian de 47 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les différents bras de traitements que ce soit au niveau de la cohorte globale, ou pour le sous-type RH+/HER2-. Une analyse succincte des effets indésirables est décrite comme « correspondant aux attentes » et a conclu à des schémas thérapeutiques « tolérables et délivrables ». L'atteinte de la pCR était plus élevée quand la séquence du traitement avait débuté par la dispensation du taxane. [EARL2014] (NP1)

1.3.4.1.4. Schéma de chimiothérapie néoadjuvante dit « réponse guidée »

Deux études ont évalué le schéma dit « réponse guidée » c'est-à-dire dont le régime de CTNA peut être modifié en cours de traitement néoadjuvant après une évaluation intermédiaire de la réponse clinique tumorale, si la tumeur est considérée comme non répondeuse au régime initial.

Essai clinique randomisé :

Cette technique d'adaptation réponse guidée a été testée dans l'essai randomisé de phase III GeparTrio analysé par *Von Minckvitz et al.* L'étude regroupait 2012 patientes atteintes de cancers du sein primitifs non traités (avec au moins 1 facteur de risque : âge < 36 ans, cT > 5 cm, ER- et PR-, cN+, haut grade) dont 783 RH+/HER2- (ici Luminal A + Luminal B HER2-). L'étude était divisée en 2x2 bras : 2012 patientes ont commencé par 2 cycles de CTNA dite TAC (docétaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaine) puis ont été classées comme répondeuses (n=1390) ou non répondeuses (n=622). Dans le bras répondeur les patientes ont été randomisées en 2 bras « conventionnels » (4 cycles TAC à nouveau (n=704)) et non-conventionnels (6 cycles de TAC à nouveau (n=686)). Dans le bras non répondeur, les patientes ont aussi été randomisées en 2 bras, « conventionnel » (4 cycles de TAC à nouveau), et « non-conventionnel » (4 cycles de NX (vinorelbine 25 mg/m² à J1 et J8 + capécitabine 1000 mg/m² 2x/jour J1 à J14, q 3 semaines).

Le suivi médian de l'étude était de 62 mois (intervalle 0-90). Les auteurs ont constaté une **meilleure DFS chez les patientes ayant reçu 8 cycles de TAC vs 6** (HR=0,78, IC 95 : 0,62-0,97, p=0,026). **La DFS était améliorée chez les non répondeuses dans le groupe recevant un total de 8 cycles dont 4 avec NX par rapport à celles ayant reçu 6 TAC au total** (HR=0,59, IC 95 : 0,49-0,82, p=0,001). Enfin, au global **la DFS était meilleure dans les bras à réponse guidée (i.e. répondeuses TACx6, non répondeuses TACx4 et non répondeuses NX) que dans le bras conventionnel non-réponse guidée (répondeuses TACx4)** (HR=0,71, IC 95 : 0,60-0,85, p=0,0003). **En survie globale (OS), la majorité de ces conclusions ne sont pas significatives à l'exception du fait que les bras « réponse guidée » avaient une OS améliorée** (HR=0,79 IC 95 : 0,63-0,99, p=0,048). De manière générale, les patientes RH+ montraient des taux de pCR plutôt bas dans les bras conventionnels comme guidés mais les bras réponse guidée avaient une DFS prolongée (HR=0,56, p<0,001), ce qui n'était pas le cas chez les patientes RH-. Ces résultats étaient comparables pour la survie en OS. Les auteurs ont précisé que pour les tumeurs

Luminal B HER2-, le taux de pCR et la DFS ne corrélaient que « marginalement » et que le traitement par « réponse guidée » était plus efficace que le schéma conventionnel. [VONMINCKVITZ2013] (NP2)

Étude rétrospective de cohorte :

L'étude rétrospective menée par *Rigter et al.* a également évalué une technique de réponse guidée. Elle a reposé sur une cohorte de 309 patientes âgées de 18 à 70 ans, atteintes d'un cancer du sein invasif RH+/HER2-, de taille >3 cm ou ayant au moins un ganglion axillaire positif. Toutes ont commencé une première phase de CTNA avec 3 cycles d'AC en dose dense (doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours). Après évaluation de la réponse par IRM, elles ont reçu en 2^e phase soit le même régime une seconde fois, soit un régime différent composé de 3 cycles de docétaxel (75 mg/m², q 21 jours) + capécitabine (1000 mg/m², 2x/J de J1 à J14). Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical, associé à une radiothérapie quand indiquée, et au moins 5 ans d'HT. La mesure de la réponse tumorale a été réalisée par 3 IRM : avant chimiothérapie, après 3 cycles de traitement et après traitement néoadjuvant (post 6 cycles). Une tumeur a été considérée comme « répondeuse » sur IRM si elle présentait une réduction >25 % de son plus grand diamètre par rapport à l'évaluation initiale.

Dans cette étude, 67 % des patientes étaient répondeuses à la 1^{re} phase de CTNA. Cette réponse était plus fréquente chez les patientes cN+ (p=0,011). **Les auteurs ont observé une pCR (ypT0 ypN0) globale après 6 cycles mais indiquaient qu'une réponse clinique favorable à l'IRM post 1^{re} phase de CTNA était associée à un meilleur taux de pCR (ypT0/is ypN0/+) (p=0,04).** Dans l'ensemble, la 1^{re} phase de CTNA a permis une réduction tumorale moyenne de 31 % chez les patientes répondeuses (contre seulement 12 % chez les non répondeuses). **À la suite de la 2^{de} phase (identique ou modifiée), les auteurs ont observé une meilleure réduction tumorale chez les patientes ayant bien répondu à la 1^{re} phase (56 %) que chez celles n'ayant pas répondu (35 %).** Le taux de survie en DFS à 5 ans a pour seul facteur associé significatif l'âge au diagnostic, avec un âge >50 ans aggravant le pronostic de survie (>50 ans : HR=3,5, IC 95 : 1,5–8,3, p=0,004). [RIGTER2013] (NP4)

1.3.4.2. Concernant la modification de la composition du régime de la chimiothérapie néoadjuvante

En complément de la modification de la séquence d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante, dans cette partie sont analysées les études s'intéressant à la modification de la composition du régime de chimiothérapie néoadjuvante : 1 méta-analyse groupée, 2 études sur un essai clinique de phase III, 3 études sur 3 essais cliniques de phase III, 1 étude sur un essai clinique de phase II : [LIU2021, UNTCH2016, UNTCH2019, GIANNI2018, EARL2014, VONMINCKVITZ2013, IWASE2020].

1.3.4.2.1. nab-paclitaxel versus paclitaxel dans la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, le nab-paclitaxel ne possède pas d'indication pour le traitement des cancers du sein localisés et localement avancés (cf. RCP du médicament)¹⁵. À ce jour, l'indication figurant dans son AMM est la suivante : « indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein métastatique, chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastasé, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. »

Méta-analyse groupée :

¹⁵ <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68739019#>

Une méta-analyse menée par *Liu et al.* a comparé l'utilisation du nab-paclitaxel vs des taxanes standards à base de solvants (Sb-taxanes) en situation néoadjuvante. Cette analyse a regroupé 7 études (dont 5 essais cliniques randomisés contrôlés et 2 études de cohortes) pour un total de 2949 patientes avec un cancer du sein de stade cT1 cN+ ou cT2 à stade III (classification inconnue pour 1 seule des 7 études). Seulement 4 des études analysées répertoriaient correctement les patientes de sous-type RH+/HER2-. Cinq des 7 études étaient basées sur une CTNA composée d'anthracyclines (avant ou après le taxane), une a utilisé le carboplatine et une le TDM-1 (trastuzumab emtansine) car sa population était exclusivement HER2+. Toutes les études proposaient un régime de CTNA à base de nab-paclitaxel dans un bras et de taxane standard dans l'autre avec 5 études utilisant le sb-paclitaxel et 2 le sb-docétaxel standard.

Le taux de pCR (ypT0 ypN0), tous sous-types moléculaires confondus, était plus élevé dans les bras nab-paclitaxel que dans les bras taxanes standards (sb-taxanes) que les études aient utilisé l'une ou l'autre des définitions suivantes de la pCR : ypT0 ypN0 (5 études ; nab-paclitaxel : 40,1 % vs sb-taxanes : 31,3 %) et ypT0/is ypN0 (5 études ; nab-paclitaxel : 33,2 % vs sb-taxanes : 26,4 %). Pour le sous-type histologique RH+/HER2- (4 études), le taux de pCR était aussi en faveur du nab-paclitaxel avec 14,2 % contre 9,8 % pour les sb-taxanes (OR=1,53, IC 95 : 1,07-2,19, p=0,02). Deux essais cliniques ont présenté des résultats pour les indicateurs de survie (n=1019) dont l'étude de *Untch et al.* précédemment citée. **Dans cette méta-analyse les résultats d'EFS étaient en faveur du nab-paclitaxel pour la population globale (HR =0,69, IC 95 : 0,57-0,85, p<0,001, I²=48,5 %) mais aucune tendance significative n'était reportée en OS.** On note qu'aucune analyse des indicateurs de survie par sous-type n'est décrite dans cette méta-analyse. Quant aux effets indésirables, **le nab-paclitaxel était associé à une augmentation de survenue des neuropathies, fatigue, dérégulations du transit, neutropénie, myalgies et anémie (tous p<0,05) et à une réduction de l'hypersensibilité (p=0,008). La survenue générale d'effets indésirables graves de grade ≥3 était similaire entre les deux groupes, le nab-paclitaxel présentant cependant plus d'épisodes de neutropénie de grade ≥3 (p<0,001).** [LIU2021] (NP3)

Essais cliniques randomisés :

Deux études de *Untch et al.* basées sur l'essai randomisé de phase III GeparSepto GBG 69 ont évalué l'efficacité d'une CTNA contenant du nab-paclitaxel en remplacement du paclitaxel. Cet essai multicentrique randomisait 1229 patientes diagnostiquées avec un cancer primitif du sein invasif de stade cT2 à cT4a-d (+ cancers avec tumeurs 1<T<2 cm et facteurs de risques associés, *i.e.* cN+, HR-, HER2+, Ki67>20 %), dont 534 patientes RH+/HER2-. Les patientes ont été réparties en 2 bras : un bras standard traité par 4 cycles de paclitaxel (Sb-paclitaxel 80 mg/m², q 3 semaines), un bras d'investigation traité par 4 cycles de nab-paclitaxel (125 mg/m², q 3 semaines). Pour les patientes des 2 bras, la première phase de traitement a été suivie par 4 cycles d'EC (épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m², q 3 semaines).

Dans la cohorte globale 38,4 % (IC 95 : 34,6-42,3) des patientes traitées par nab-paclitaxel ont atteint la pCR (ypT0 ypN0) contre 29 % (IC 95 : 25,4-32,6) des patientes traitées au Sb-paclitaxel standard (p=0,00065 ; OR=1,53, IC 95 : 1,20-1,95, p=0,00054). En analyse multivariée, **l'utilisation du nab-paclitaxel apparaissait comme un facteur prédictif indépendant de l'atteinte de la pCR (OR=1,59, IC 95 : 1,20-2,11, p=0,0013).** **Chez les patientes RH+/HER2-, le taux de pCR montrait une tendance en faveur du nab-paclitaxel avec 16 % contre 12 % pour le Sb-paclitaxel standard (p=0,23), qui reste non significative en analyse multivariée (OR=1,40, IC 95 : 0,854-2,29, p=0,18).** De plus, aucune différence

significative n'était observée dans le taux recours à la chirurgie conservatrice ni dans les taux de recours aux différentes techniques axillaires. Sur la cohorte globale, plus d'effets indésirables (EI) ont été rapportés avec l'utilisation du nab-paclitaxel avec 238 patientes (23 %) rapportant au moins 1 EI sévère contre 127 patientes pour le Sb-paclitaxel (21 %, p=0,057). Le suivi médian de l'étude était de 49,6 mois. **Pour les patientes RH+/HER2-, les auteurs ont rapporté 50 évènements d'iDFS pour le bras nab-paclitaxel contre 73 pour le bras Sb-paclitaxel standard (HR=0,67, IC 95 : 0,47-0,96, p=0,030). En survie sans évènement (EFS) le ratio était aussi en faveur du bras nab-paclitaxel (HR=0,65, IC 95 : 0,45-0,94, p=0,021), tout comme en survie sans maladie (DFS : HR=0,67, IC 95 : 0,47-0,96, p=0,030).** Les mêmes tendances ont été retrouvées pour la DDFS et l'OS mais sans significativité. [UNTCH2016, UNTCH2019] (NP1)

Tableau 42 : Taux de pCR, d'effets indésirables et ratios de survie sans maladie invasive (iDFS), sans évènement (EFS) et sans maladie (DFS) en fonction du type de taxane utilisé dans le régime de CTNA dans les études de *Untch et al.* [UNTCH2016, UNTCH2019]

	paclitaxel standard	nab-paclitaxel	p	Ratio	p
pCR générale	29 % (IC 95 : 25,4-32,6)	38,4 % (IC 95 : 34,6-42,3)	0,00065	OR = 1,53 (IC 95 : 1,20-1,95)	0,00054
pCR RH+/HER2-	12 %	16 %	0,23	OR = 1,40 (IC 95 : 0,854-2,29)	0,18
Effets indésirables	23 % (n = 238)	21 % (n = 127)	0,057	/	/
iDFS	n = 73	n = 50	/	HR = 0,67 (IC 95 : 0,47-0,96)	0,030
EFS	/	/	/	HR = 0,65 (IC 95 : 0,45-0,94)	0,021
DFS	/	/	/	HR = 0,67 (IC 95 : 0,47-0,96)	0,030

Une étude de *Gianni et al.* basée sur l'essai randomisé multicentrique de phase III ETNA cherchait, de même que précédemment, à comparer l'effet de l'utilisation du nab-paclitaxel au paclitaxel standard dans un régime de chimiothérapie néoadjuvante. Cet essai randomisait 695 patientes de 18 ans ou plus, atteintes de cancer du sein primitif unilatéral de sous-type HER2- et de stade cT2 à cT4a-d non métastatique ; puis les stratifiait en fonction du stade et du sous-type histologique. On note que la majorité des patientes (72 %) avaient un cancer de stade cT2 et que la moitié avait un statut ganglionnaire positif. Le premier bras dit standard a reçu 4 cycles de paclitaxel 90 mg/m² q 3 semaines sur 4 ; le second bras a reçu 4 cycles de nab-paclitaxel 125 mg/m² q 3 semaines sur 4 ; ensuite les deux bras ont chacun reçu 4 cycles d'anthracyclines, au choix de l'investigateur, parmi 3 combinaisons proposées : doxorubicine + cyclophosphamide ; ou épirubicine + cyclophosphamide ; ou fluorouracil + épirubicine + cyclophosphamide. Les patientes ont enfin reçu un traitement chirurgical et une hormonothérapie adjuvante quand la tumeur était RH+ selon les recommandations locales. La radiothérapie était également recommandée.

Le taux de pCR de la cohorte globale de l'étude était de 18,6 % (n=65/349, IC 95 : 14,7-23,1 %) pour le bras standard paclitaxel contre 22,5 % (n=78/346, IC 95 : 18,2-27,3 % ; OR=0,77, IC 95 : 0,52-1,13)

pour le bras nab-paclitaxel, cette différence n'était pas significative (p=0,19). Dans aucun des sous-groupes analysés (stade, âge, sous-type) il n'a été observé de différence de taux de pCR entre les deux bras. Les tumeurs de sous-type « Luminal B like » avaient un taux de pCR de 10 % dans le bras standard vs 13,9 % dans le bras nab-paclitaxel (OR=0,69, IC 95 : 0,39-1,21) ; et les tumeurs de sous-type triple négatif avaient des taux de pCR de 37,7 % vs 41,3 % respectivement (OR=0,85, IC 95 : 0,49-1,45). Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en réponse clinique (définie par les critères RECIST) : après 4 cycles de chacun des taxanes les taux de réponse clinique globale étaient de 66,5 % pour le bras paclitaxel contre 69,4 % pour le bras nab-paclitaxel (p=0,4392) ; et les taux de rémission clinique complète étaient de 20,1 % contre 20,8 % (p=0,4392) respectivement. Ces taux doubleraient après ajout des cycles d'anthracyclines avec respectivement 41,8 % et 42,2 % (p=0,4273). Enfin l'analyse des effets indésirables montre un taux d'EI grave (grade ≥3) lié au traitement de 17,3 % dans le bras paclitaxel contre 22,3 % dans le bras NAB-paclitaxel. Le nab-paclitaxel était associé à un plus fort risque de neutropénie de grade ≥3 (Risk difference = -10,9 ; p=0,001). [GIANNI2018] (NP2)

1.3.4.2.2. Ajout de médicaments complémentaires au régime de chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

Essais cliniques randomisés :

L'essai clinique Neo-tAnGo multicentrique de phase III randomisé en 2x2 bras a analysé à la fois l'effet de l'ajout de la gemcitabine à un protocole de CTNA standard mais aussi l'effet de la réorganisation de la séquence de dispensation des différentes molécules de la CTNA. Il a regroupé un total de 831 patientes de plus de 18 ans atteintes d'un cancer du sein invasif de cT>20 mm avec ou sans atteinte ganglionnaire dont 438 RH+/HER2-. L'étude était composée de 4 bras croisés : 2 bras avec séquence standard : A = soit 4 cycles EC (épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 3 semaines) puis 4 cycles de paclitaxel (175 mg/m² q 2 semaines) ; B = soit 4 EC90/600 puis 4 paclitaxel 175 + gemcitabine (2000 mg/m² q 2 semaines) et 2 bras avec les mêmes séquences inversées : soit C = 4 paclitaxel 175 puis EC90/600 ; soit D = 4 paclitaxel + gemcitabine 175/2000 puis 4 EC90/600. Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie (mammaire et axillaire) selon le protocole local en vigueur et 91 % des patientes ont reçu une radiothérapie. Toutes les patientes atteintes d'un cancer RE+ (67 %) ont reçu une HT adaptée à leur situation et 96 % des patientes atteintes d'un cancer HER2+ un traitement complémentaire adjuvant par trastuzumab.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) de l'étude était de 17 %. **Le taux de pCR n'était pas différent entre les bras contenant de la gemcitabine (B + D = 17 %, IC 95 : 14-21) ou n'en contenant pas (A + C = 17 %, IC 95 : 14-21, p=0,95). Les bras ayant une séquence inversée (C et D) avec le paclitaxel en premier avaient un meilleur taux de pCR (20 %, IC 95 : 16-24) que les autres (A + B = 15 %, IC 95 : 11-18, p=0,03) indépendamment de l'ajout ou non de gemcitabine. Ce résultat était également validé dans le sous-type RH+/HER2- pour lequel les auteurs n'ont pas observé de différence du taux de pCR en fonction de l'ajout de gemcitabine ou non mais une différence de taux de pCR en faveur de la dispensation du paclitaxel en premier (10 %, IC 95 : 6-15 vs 5 % IC 95 : 2-9, p=0,02). C'est le seul sous-type pour lequel ce résultat a également été observé. Quant aux résultats de survie, avec un suivi médian de 47 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les différents bras de traitements que ce soit au niveau de la cohorte globale, ou pour le sous-type RH+/HER2-, en survie sans maladie ou en survie globale. Une analyse succincte des effets indésirables est décrite comme « correspondant aux attentes » et a conclu à des schémas thérapeutiques « tolérables et délivrables ». Ici l'ajout de la**

gemcitabine n'a pas montré d'effet, y compris pour les patientes RH+/HER2-. Par contre, l'atteinte de la pCR était plus élevée quand la séquence du traitement avait débuté par la dispensation du taxane. [EARL2014] (NP1)

L'étude de *Del Mastro et al.* mettait à jour les données globales de l'essai GIM2. Une des analyses menées comparait un régime de CTNA « standard » composé de 4 cycles d'épirubicine 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² suivi de 4 cycles de paclitaxel 175 mg/m², q 3 semaines (bras « SI EC-P ») comparé au même régime additionné de 5-fluorouracil 600 mg/m² (bras « SI FEC-P »). Elle randomisait 2091 patientes, tous sous-types de cancers confondus, ce qui constitue une limite à l'interprétation de certains résultats en cohorte globale de l'étude. Les patientes recrutées dans cet essai avaient entre 18 à 70 ans et étaient atteintes de cancers du sein précoces avec au moins 1 ganglion mammaire ou axillaire atteint (sans autre précision des stades), ne montrant pas de signe radiologique de métastase distante et ayant reçu un traitement chirurgical mammaire (par tumorectomie ou mastectomie) avec chirurgie axillaire dans les 7 semaines avant inclusion.

Avec un suivi médian 15,1 ans (IQR : 8,4 - 16,3), 412 évènements de survie sans maladie étaient rapportés sur 1044 patientes (soit 40 %) dans le groupe traité par un régime FEC-P (avec fluorouracil) contre 674 sur 1047 patientes (soit 36 %) dans le groupe EC-P (sans fluorouracil). **La survie sans maladie médiane ne montrait pas de différence entre les deux groupes** (HR^{non ajusté} = 1,12, IC 95 : 0,98 - 1,29, p = 0,11), avec des taux estimés de DFS à 15 ans de 55,4 % (IC 95 : 51,8 - 58,8) pour le groupe FEC-P versus 59,4 % (IC 95 : 56,0 - 62,8) pour le groupe EC-P. **Aucune différence significative n'était observée en survie globale médiane entre les deux groupes** (HR^{non ajusté} = 1,13, IC 95 : 0,94 - 1,36, p = 0,18). **Les auteurs précisait que ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée post-hoc ajustée pour les facteurs pronostiques en DFS, OS et survie sans cancer du sein invasif** (DFS : HR^{ajusté} = 1,08, IC 95 : 0,94 - 1,25, p = 0,28 ; OS : HR^{ajusté} = 1,11, IC 95 : 0,92 - 1,34, p = 0,27 ; iBCFS : HR = 1,12, IC 95 : 0,97 - 1,30, p = 0,11). (NP2)

Le groupe traité par régime FEC-P (avec fluorouracil) incluait 556 patientes atteintes de tumeurs RH+/HER2- sur 1044 (entre 52,6 et 53,8 %) et le groupe traité par régime EC-P (sans fluorouracil) incluait 827 sur 1047 (entre 53,8 et 56,2 %).

L'analyse post-hoc en sous-groupes ne montrait aucune interaction significative entre les régimes de traitement et les sous-groupes analysés (âge, taille tumorale, grade tumoral, statut HER2, statut RH, etc.) à l'exception du statut ganglionnaire (N1 : HR = 1,01, IC 95 : 0,82 - 1,23 ; N2 : HR = 1,48, IC 95 : 1,14 - 1,44 ; N3 : 0,86, IC 95 : 0,64 - 1,14 ; p = 0,01) avec un effet significatif en faveur du régime EC-P pour les tumeurs N2.

L'analyse selon le sous-type histologique ne montrait pas d'interaction significative en DFS (RH+/HER2- : HR = 1,09, IC 95 : 0,90 - 1,33, p = 0,37 ; Triple neg : HR = 1,37, IC 95 : 0,85 - 2,21, p = 0,07 ; HER2+ : HR = 1,03, IC 95 : 0,77 - 1,38, p = 0,37 ; p = **0,592**). (NP4) [DELMASTRO2022]

L'essai randomisé de phase III GeparTrio rapporté par Von Minckvitz *et al.* et précédemment décrit regroupait 2012 patientes atteintes de cancers du sein primitifs non traités (avec au moins 1 facteur de risque : âge <36ans, cT >5 cm, ER- et PR-, cN+, haut grade) dont 783 RH+/HER2- (ici Luminal A et Luminal B HER2-). L'étude était divisée en 2x2 bras : 2012 patientes ont commencé par 2 cycles de CTNA dite TAC (docétaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 semaine) puis ont été classées comme répondeuses (n=1390) ou non répondeuses (n=622). Dans le bras répondeur les patientes ont été randomisées en 2 bras « conventionnels » (4 cycles TAC à nouveau (n=704)) et non-conventionnels (6 cycles de TAC à nouveau (n=686)). Dans le bras non répondeur, les

patientes ont aussi été randomisées en 2 bras, « conventionnel » (4 cycles de TAC à nouveau), et « non-conventionnel » (4 cycles de NX (vinorelbine 25 mg/m² à J1 et J8 + capécitabine 1000 mg/m² 2x/jour J1 à J14, q 3 semaines).

Le suivi médian de l'étude était de 62 mois (intervalle : 0-90). **Au global, la DFS était meilleure dans les bras à réponse guidée (i.e. répondeuses TACx6, non répondeuses TACx4 et non répondeuses NX) que dans le bras conventionnel non réponse guidée (répondeuses TACx4) (HR=0,71, IC 95 : 0,60-0,85, p=0,0003). Chez les patientes non répondeuses, la DFS était améliorée dans le groupe recevant un total de 8 cycles dont 4 avec NX par rapport à celles ayant reçu TACx6 au total (HR=0,59, IC 95 : 0,49-0,82, p=0,001) mais elle était similaire entre le bras ayant reçu TACx8 et le bras TACx4 + NXx4. En survie globale (OS), les patientes non répondeuses ayant reçu de la vinorelbine ne montraient pas de bénéfice par rapport à celles ayant reçu du TACx6 (HR=0,85, IC 95 : 0,57-1,27, p = 0,432). Les auteurs ont précisé que pour les tumeurs Luminal B HER2-, le taux de pCR et la DFS ne corrélaient que « marginalement » et que le traitement par « réponse guidée » était plus efficace que le schéma conventionnel. [VONMINCKVITZ2013] (NP3)**

L'étude de *Iwase et al.* sur l'essai de phase II randomisé et multicentrique a regroupé 179 patientes de stade II ou IIIA de type moléculaire HER2-, dont 104 RH+ et s'est intéressée aux effets sur la survie de l'ajout de carboplatine à la CTNA. L'essai comportait 2 bras : un bras contrôle (n=89 patientes dont 53 RH+) recevant une CTNA dite P-CEF (4 cycles de paclitaxel 80 mg/m² q 3 semaines puis 4 cycles de cyclophosphamide 500 mg/m² + épirubicine 100 mg/m² + 5-FU 500 mg/m²) et un bras investigateur dit CP-CEF sur le même principe avec l'ajout d'une dose de carboplatine AUC 5 mg/mL/min au paclitaxel. Les patientes ont été traitées par chirurgie dans les 8 semaines suivant la fin de la CTNA.

Le taux de pCR (ypT0/is ypN0) global était de 24,7 % et de 31,6 % pour le bras CP-CEF contre 17,6 % pour le bras P-CEF. Pour les patientes RH+/HER2-, le taux de pCR était de 10,6 % (contre 44 % dans le groupe RH-) et l'association pCR-survie n'était pas significative en DFS (p=0,4437), ni en OS (p=0,2617). Les patientes ayant atteint la pCR avaient une meilleure DFS et OS (HR=0,15, IC 95 : 0,04-0,61, p=0,08 ; OS : p=0,003). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras ni pour la DFS (HR=0,96, IC 95 : 0,47-1,94, p=0,903) ni pour l'OS (HR=0,74, IC 95 : 0,30-1,81, p=0,507). Pour les patientes RH+, les ratios de survie montraient une tendance de DFS (HR=2,93, IC 95 : 0,95-9,01, p=0,06) et d'OS (HR=2,4, IC 95 : 0,61-9,44, p=0,209) en faveur du groupe P-CEF donc sans carboplatine. L'analyse des effets indésirables était succincte et non informative. Ici l'addition du carboplatine au régime de CTNA chez les patientes atteintes d'un cancer HER2- a permis un taux de pCR plus élevé mais décorrélié des indicateurs de survie. [IWASE2020] (NP3)

1.4. Conclusions

1.4.1. Pourquoi choisir une chimiothérapie néoadjuvante ?

1.4.1.1. Impact de la chimiothérapie adjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-

1.4.1.1.1. Chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines

L'ajout d'anthracycline à un régime de chimiothérapie adjuvante contenant déjà un taxane et du cyclophosphamide n'induit pas d'effet significatif sur la survie sans maladie ou la survie globale des patientes atteintes de tumeurs du sein localisées de sous-type RE+/HER2- ; alors que des effets en survie sans maladie et en survie globale sont observés sur les tumeurs tous sous-types confondus. (NP3)

- Une méta-analyse, dans une analyse exploratoire non planifiée, indiquait une interaction du statut d'atteinte ganglionnaire en faveur du traitement avec anthracycline chez les patientes atteintes de tumeurs RE+ (mais pas RE-). (NP4)

1.4.1.1.2. Chimiothérapie adjuvante à base de cyclophosphamide

L'ajout de cyclophosphamide à un régime de chimiothérapie adjuvante contenant déjà une anthracycline et un taxane n'induit pas d'effet significatif sur la survie sans maladie, la survie sans maladie à distance ou la survie globale des patientes atteintes de tumeurs du sein localisées de sous-type RE+/HER2- ou tous sous-types confondus. (NP3)

1.4.1.1.3. Chimiothérapie adjuvante en dose-dense

Les protocoles d'intensification de la chimiothérapie adjuvante dits « dose dense » semblent avoir un effet favorable sur le risque de récurrence des tumeurs de statut RE+, de statut HER2- et des tumeurs avec envahissement ganglionnaire, ainsi que sur la survie spécifique au cancer du sein chez ces mêmes tumeurs. (NP3)

Les protocoles d'intensification de la chimiothérapie adjuvante dits « dose dense » semblent avoir un effet bénéfique en survie sans maladie à 8 ans et en survie globale à 8 ans sur les tumeurs de classification luminale B, qui ne semble pas retrouvé pour les tumeurs de classification luminale A. (NP3)

1.4.1.2. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les cancers de sous-type RE+/HER2-

1.4.1.2.1. Évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

En prenant la pCR (ypT0/Tis pN0) comme critère standard de réponse aux chimiothérapies néoadjuvantes (à base d'anthracyclines et de taxanes) on observe que parmi les sous-types moléculaires de cancers primitifs du sein localisés (de stade anatomique pronostique I à III), les tumeurs RE+/HER2- sont les moins bonnes répondeuses à la CTNA d'un point de vue histologique. Leur taux de réponse histologique complète (pCR), sans distinction du grade, se situe toujours entre 0 et 15 % environ, en dessous du taux global des études à cohortes mixtes et en dessous des taux des 2 autres grands sous-types histologiques analysés : HER2+ et triple négatif. (NP3)

- D'après une méta analyse, le même résultat est constaté avec l'indicateur RCB : un moins bon taux de réponse complète RCB-0 post-CTNA est observé pour les tumeurs RE+/HER2- en comparaison aux taux des cohortes globales étudiées et en comparaison aux taux des autres sous-types moléculaires. (NP2)
- Dans trois des études rétrospectives analysées on observe des taux de pCR très différents pour les tumeurs RE+/HER2- (sans précision du grade) : avec le taux le plus bas à 2,7 % et les taux les plus hauts à 14,2 % et 14,6 % (NP4). Dans une étude rétrospective supplémentaire le taux de pCR atteint 20,7 % pour les tumeurs de types Luminal B HER2- (NP4). Dans une méta-analyse le taux de pCR des tumeurs RE+/HER2- de grade 3 est de 16,2 % (NP2).
- D'après une revue systématique de la littérature, les taux de pCR rencontrés pour les tumeurs RE+/HER2- (sans distinction de grade ou de classification luminale) dans cette synthèse sont cohérents avec ceux de leur analyse (0 à 18 %). (NP4)

1.4.1.2.2. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les indicateurs de survie des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-

Les résultats issus de ces études montrent, qu'après traitement par chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxanes, les tumeurs RE+/HER2- ont une moins bonne réponse histologique mais que la survie des patientes atteintes de ces tumeurs est meilleure que celle des autres sous-types histologiques pour la période analysée (de 3,5 à 5 ans). (NP4)

Bien que la pCR soit un indicateur fort de la survie chez les patientes atteintes d'un cancer RE+/HER2-, toutes les études analysées sont cohérentes sur le fait que c'est un indicateur moins probant dans ce sous-type histologique que dans les autres, qui doit être pris avec précaution car ces deux données peuvent être décorréliées. (NP3)

- Deux méta-analyses groupées montrent une corrélation établie entre réponse histologique complète et survie des patientes tous sous-types confondus. Cette association est conservée, dans l'analyse par sous-type histologique, dans tous les sous-types analysés. Toutefois l'association est plus faible pour le sous-type RE+/HER2- que pour les autres sous-types ou que pour la cohorte globale. Les deux études concluent que la pCR est un bon indicateur de la survie pour les cohortes globales mais moins pour les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-. (NP2)
- Ces résultats ne sont pas soutenus par les études rétrospectives analysées. (NP4)
- Une étude rétrospective conclut que la survie sans rechute chez les patientes ayant atteint la pCR n'était pas influencée par le type de régime de chimiothérapie néoadjuvante reçu. (NP4)

1.4.1.3. Bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante seule comparée à la chimiothérapie adjuvante

Indépendamment du sous-type histologique l'utilisation d'une même chimiothérapie (pouvant contenir des anthracyclines) ne semble pas faire de différence en survie qu'elle soit dispensée avant le traitement chirurgical (néoadjuvante) ou après (adjuvante) sur la période regardée (à 5 ans et à 9 ans). (NP3)

- Selon une étude rétrospective de cohorte spécifique aux tumeurs RE+/HER2- chez des patientes âgées de plus de 66 ans, aucune différence significative de survie globale à 4 ans (médiane) n'était constatée entre les traitements par CTNA ou par CTA (sans précision du régime). (NP4)

Le traitement systémique par CTNA, comparativement au même traitement dispensé en situation adjuvante, semble favoriser le recours aux chirurgies conservatrices du sein et semble réduire le recours au curage axillaire pour les tumeurs RE+/HER2-. (NP4)

1.4.1.4. Bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante *versus* d'autres traitements

1.4.1.4.1. Chimiothérapie néoadjuvante *versus* hormonothérapie néoadjuvante

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, seul l'inhibiteur de l'aromatase létrozole dispose d'une indication en situation néoadjuvante (cf. RCP du médicament) : « Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée ».

Pour les tumeurs RE+/HER2- le traitement par chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre un meilleur taux de réponse histologique complète (NP3) et un meilleur taux de réponse clinique (NP3) qu'un traitement par hormonothérapie en monothérapie néoadjuvante. À l'inverse il semble provoquer plus d'effets indésirables graves (NP3).

- Dans une étude sur un essai clinique randomisé de phase III, chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-, la chimiothérapie néoadjuvante ne montre pas d'amélioration de la survie sans rechute ganglionnaire, sans maladie ou de la survie globale, à 5 ans comparativement à l'hormonothérapie néoadjuvante (NP2).
- À l'inverse selon une étude rétrospective les patientes atteintes de tumeurs HER2- et fortement RH+ traitées par CTNA ont un taux de décès inférieur et une survie globale à 6 ans significativement améliorée par rapport au traitement par HTNA (selon les auteurs, sans détail des chiffres) (NP4).

1.4.1.4.2. Chimiothérapie néoadjuvante *versus* hormonothérapie néoadjuvante associée à un inhibiteur de CDK4/6

Pour rappel, au moment de l'élaboration de cette expertise, aucun inhibiteur de CDK4/6 disponible sur le marché français ne dispose d'une indication d'AMM en situation néoadjuvante dans le traitement des cancers du sein.

La chimiothérapie néoadjuvante pour les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- semble induire une meilleure réponse histologique mais ne semble pas induire de différence en survie spécifique au cancer du sein comparativement au traitement par hormonothérapie néoadjuvante associée à un inhibiteur de CDK4/6 (NP4).

1.4.1.4.3. Chimiothérapie néoadjuvante versus hormono-chimiothérapie néoadjuvante

Le traitement mixte par hormono-chimiothérapie néoadjuvante, comparé au traitement par chimiothérapie néoadjuvante seule, présente une meilleure réponse clinique chez les patientes atteintes de tumeurs localisées RE+/HER2- toutefois sans amélioration du taux de pCR ou de la survie sans progression (NP3).

1.4.2. Pour qui prescrire une chimiothérapie néoadjuvante ?

Le groupe de travail rappelle, comme indiqué précédemment, que dans le cas d'une tumeur opérable d'emblée le but de la chimiothérapie néoadjuvante est la réduction tumorale pour augmenter les chances de recours à un traitement chirurgical conservateur, ainsi qu'améliorer la réponse histologique afin de réduire le risque de récurrence.

1.4.2.1. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le traitement chirurgical des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-

La recherche complémentaire aux recommandations existantes INCa – SFSPM « Traitements locorégionaux des cancers du sein invasifs non métastatiques – 2022 » sur les indications de traitement chirurgical conservateur et du creux axillaire dans les tumeurs de sous-type histologique RE+/HER2- n'apporte que peu de littérature supplémentaire.

1.4.2.1.1. Recours à la chirurgie conservatrice du sein

La possibilité de chirurgie conservatrice après CTNA est moins fréquente avec des taux de reprise chirurgicale plus élevés pour le sous-type RE+/HER2- que pour les autres sous-types moléculaires. (NP4)

- Une étude de phase II déjà analysée dans les recommandations précédentes fait le constat que les tumeurs RE+/HER2- sont celles au plus faible taux de recours aux chirurgies conservatrices du sein mais au plus fort taux de réopération. (NP3)
- Une étude rétrospective, déjà analysée dans les recommandations précédentes, ne montre pas de différence significative par sous-type du nombre de patientes converties à la chirurgie conservatrice après CTNA. (NP4)

1.4.2.1.2. Réponse histologique ganglionnaire

Les tumeurs RE+/HER2- ont un plus faible taux de pCR ganglionnaire (ypN0) que les autres sous-types moléculaires. (NP3)

1.4.2.2. Impact de la chimiothérapie néoadjuvante selon différents critères

1.4.2.2.1. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le statut ganglionnaire initial

Une association formelle entre le statut d'atteinte ganglionnaire et l'atteinte de la pCR ne peut être objectivée pour les tumeurs de sous-type RE+/HER2- traitées par chimiothérapie néoadjuvante du fait de données contradictoires et de surcroît de trop faibles niveaux de preuves. (NP4)

Le statut d'atteinte ganglionnaire des tumeurs traitées par chimiothérapie néoadjuvante peut être négativement associé aux indicateurs de survie des patientes, tous sous-types confondus comme pour les tumeurs de sous-type RE+/HER2-. (NP3)

- Deux études rétrospectives ne montrent pas d'association entre le statut d'atteinte ganglionnaire et l'atteinte de la pCR pour les tumeurs de sous-type RE+/HER2- (NP4). Deux études rétrospectives indiquent une association entre ces deux facteurs en analyse univariée mais non conservée en analyse multivariée pour les tumeurs de sous-type RE+/HER2- (NP4). Une étude rétrospective indique une association significative favorable du statut d'atteinte ganglionnaire et de l'atteinte de la pCR pour les tumeurs de sous-type RE+/HER2- (NP4).
- Une méta-analyse indique que l'atteinte ganglionnaire est défavorablement associée à la survie sans événement et à la survie sans rechute à distance des patientes tous sous-types confondus et des patientes de sous-type RE+/HER2- (NP2). Une analyse rétrospective sur cohorte non spécifique des tumeurs RE+/HER2-, bien que majoritaires, indique que le statut d'atteinte ganglionnaire n'était pas associé à la survie globale ni à la survie sans maladie des patientes (NP4).

1.4.2.2.2. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- selon le grade de différenciation tumorale

Une histologie peu différenciée (i.e. tumeurs de grade élevé) chez les tumeurs de sous-type RE+/HER2- traitées par chimiothérapie néoadjuvante est associée à l'obtention plus fréquente d'une réponse histologie complète (pCR) par rapport aux tumeurs de même sous-type mais d'histologie bien ou moyennement différenciée. (NP2)

L'obtention de la pCR est un facteur positivement associé à la survie sans événement, à la survie sans maladie et à la survie globale pour les patientes atteintes de tumeurs de sous-type RE+/HER2- traitées par chimiothérapie néoadjuvante, notamment pour les tumeurs d'histologie peu différenciées (i.e. de grade élevé). (NP2)

- Selon une méta-analyse le taux de pCR des tumeurs de sous-type RE+/HER2- histologiquement peu différenciées (i.e. tumeurs de grade élevé) traitées par chimiothérapie néoadjuvante est significativement plus élevé que celui des tumeurs de même sous-type mais d'histologie bien ou moyennement différenciée. (NP2)
- D'après un essai clinique randomisé et 5 études rétrospectives de cohortes, une histologie peu différenciée (ou de grade élevé) est associée à l'obtention de la pCR chez les tumeurs de sous-type RE+/HER2-. (NP4)

- Selon une étude rétrospective, une histologie peu différenciée (ou de grade élevé) est associée à un meilleur taux de « downstaging » mammaire chez les tumeurs de sous-type RE+/HER2- (NP4). Dans une autre étude rétrospective, une histologie peu différenciée (ou de grade élevé) est associée à un meilleur taux de « downstaging » ganglionnaire chez les tumeurs de sous-type RE+/HER2-. (NP4)
- Dans une étude rétrospective, une histologie peu différenciée (ou de grade élevé) est associée à une meilleure survie globale des patientes atteintes de tumeurs de sous-type RE+/HER2-. (NP4)

1.4.2.2.3. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs HER2- à taux de récepteurs hormonaux fortement positif

La négativité de l'expression des récepteurs à la progestérone dans les cancers du sein localisés est un facteur favorable à l'amélioration du taux de réduction tumorale à visée de chirurgie conservatrice ainsi qu'à la réponse histologique complète (NP4).

La négativité ou la faible positivité des récepteurs hormonaux (type statut « RH faible ») est associée à un taux de réponse histologique complète plus élevé mais un pronostic de survie dégradé (NP4).

1.4.2.2.4. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs à faible expression d'HER2 dites « HER2 low »

La sous-population de tumeurs HER2 low, en réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, montre un taux de pCR plus faible que les tumeurs HER2- (NP4). Cette différence semble présente plus spécifiquement parmi les tumeurs RH+ bien que ce résultat ne soit pas constant (NP4).

Il n'est pas démontré de différence de survie sans maladie ou sans rechute entre les tumeurs HER2- et HER2 faible (NP4) mais il a été observé une différence de survie globale dans une étude (NP4).

- Selon cinq études rétrospectives sur des tumeurs (de stade divers I à III ou non précisé à l'inclusion) de type HER2- et HER2 low traitées par CTNA, le taux de pCR des tumeurs HER2 low est plus faible que celui des tumeurs HER2- (NP4). Une sixième étude indique ne pas trouver de différence de taux de pCR entre les deux sous-populations (NP4).
- Selon trois de ces études il existe une différence significative du taux de pCR entre les tumeurs RE+/HER2- et HER2 low RE+ qui n'est pas retrouvée entre les tumeurs RE-/HER2- (sous-type triple négatif) et HER2low/RE- (NP4). Pour une quatrième étude la conclusion est inverse (NP4) et pour 2 autres il n'est pas retrouvé de différence significative (NP4). Selon trois de ces études il n'est pas observé de différence significative de survie sans maladie ou sans rechute entre les tumeurs HER2- et HER2 low, y compris dans les sous-types de tumeurs RE+ ou RE- (NP4). Selon une étude il est observé une différence significative de survie globale à 5 ans entre les tumeurs HER2- et HER2 low en faveur de ces dernières, on note que ce résultat n'est pas retrouvé dans l'analyse spécifique des tumeurs RE+ ou RE- (NP4).

1.4.2.2.5. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie chez les patientes âgées

Les patientes âgées traitées par chimiothérapie néoadjuvante montrent des taux de réponse histologique complète plus faibles que les femmes plus jeunes atteintes de mêmes tumeurs, notamment pour celles atteintes de tumeurs de sous-type RE+/HER2-. L'obtention de la pCR après traitement par chimiothérapie néoadjuvante est défavorablement associée à l'augmentation de l'âge pour ce sous-type histologique. (NP3)

Les femmes âgées atteintes de tumeurs de sous-type histologique RE+/HER2-, traitées par chimiothérapie néoadjuvante, semblent avoir une moins bonne survie sans maladie et survie globale que les femmes plus jeunes atteintes des mêmes tumeurs (NP3).

- Dans une méta-analyse la survie sans maladie à distance et la survie globale sont diminuées pour les femmes âgées atteintes de tumeurs RE+/HER2- par rapport aux femmes plus jeunes. (NP2) Dans une étude rétrospective les femmes âgées atteintes des tumeurs de sous-type RE+/HER2- ont une survie globale diminuée par rapport aux femmes plus jeunes (NP4). Dans une étude rétrospective l'âge est associé à une mortalité toutes causes confondues plus élevée chez les femmes atteintes de tumeurs de sous-type RE+/HER2- (NP4). Dans une étude rétrospective les auteurs ne considéraient pas l'âge comme un facteur associé à la survie (NP4).
- Dans une étude rétrospective, chez les patientes âgées atteintes de tumeurs de sous-type RE+/HER2- traitées par chimiothérapie néoadjuvante l'atteinte de la pCR n'était pas associée à la survie globale, alors qu'elle l'était dans la population globale de l'étude. (NP4)

1.4.2.2.6. Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2- et impact sur la survie selon le statut ménopausique des patientes

Malgré une faible quantité de données disponibles, le statut ménopausique ne semble pas être un facteur associé à une réponse clinique ou histologique complète au traitement par chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2-. (NP4)

- Un essai clinique randomisé indique que le statut ménopausique n'est pas un facteur significativement associé à la réponse clinique chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- (NP3). Une étude rétrospective indique que le statut ménopausique n'est pas un facteur significativement associé à la réponse histologique complète chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- (NP4).
- Une étude rétrospective indique que le statut ménopausique est un facteur associé à la survie globale, en défaveur des femmes préménopausées. Toutefois cette étude inclut des patientes traitées par HTNA ce qui empêche l'analyse objective des résultats. (NP4)

1.4.3. Quels schémas de chimiothérapie néoadjuvante ?

1.4.3.1. Concernant la modification du schéma d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante

1.4.3.1.1. Schéma dose dense en situation néoadjuvante

L'utilisation du schéma de chimiothérapie néoadjuvante dose dense peut améliorer la réponse histologique des tumeurs mammaires localisées, sans précision du sous-type histologique, mais ne semble pas améliorer la survie sans événement ni la survie globale des patientes par rapport aux schémas classiques (à 9,5 ans) (NP4).

- Selon une revue de littérature, l'utilisation du schéma de CTNA dose-dense sur les tumeurs RE+/HER2- est trop peu documentée pour montrer des résultats (NP4).

1.4.3.1.2. Augmentation du nombre de cycles en situation néoadjuvante

Un schéma comportant 6 ou 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante vis-à-vis d'un schéma standard avec anthracycline, taxane et cyclophosphamide semble avoir un effet similaire sur la réponse histologique et la survie des patientes atteintes de cancer du sein localisés, y compris pour les tumeurs RE+/HER2- (NP4).

1.4.3.1.3. Administration séquentielle versus concomitante des molécules de CTNA

L'administration standard en schéma séquentiel des molécules d'anthracyclines et taxanes dans le régime de chimiothérapie néoadjuvante est favorable en réponse histologique des tumeurs du sein localisées, ainsi qu'en survie sans maladie et survie globale (à 5 ans) des patientes concernées (NP2), comparativement au schéma de délivrance concomitant. Ce schéma standard séquentiel est aussi favorable à une amélioration de la survie des patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- (NP3).

L'administration des taxanes en début de chimiothérapie, avant les anthracyclines améliore l'obtention de la pCR chez les patientes tous sous-types confondus et chez les patientes atteintes d'un cancer RE+/HER2- (NP1).

1.4.3.1.4. Schéma de chimiothérapie néoadjuvante dit « réponse guidée »

La chimiothérapie néoadjuvante réponse guidée par une évaluation clinique intermédiaire peut apporter un bénéfice en survie sans maladie et en survie globale chez les patientes atteintes de cancers du sein (sans précision du stade et du sous-type) (NP4).

- Selon un essai clinique randomisé de phase III (sur des tumeurs de stades et sous-types divers) ces résultats sont également observés dans le sous-type histologique RE+ (NP3).
- Dans une étude rétrospective sur les patientes atteintes de cancer invasif de sous-type HER2-/RE+, aucune différence de survie n'est décrite (NP4).

1.4.3.2. Concernant la modification de la composition du régime de la chimiothérapie néoadjuvante
1.4.3.2.1. nab-paclitaxel versus paclitaxel dans la chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

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

L'utilisation du nab-paclitaxel, comparativement au paclitaxel standard, en chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localisés montre une meilleure réponse histologique complète tous sous-types confondus (NP2), ainsi qu'une meilleure survie sans évènement et survie sans maladie des patientes tous sous-types confondus (NP3).

L'utilisation du nab-paclitaxel en CTNA dans les cancers du sein localisés de sous-type RE+/HER2- montre une meilleure réponse histologique complète dans une méta-analyse groupée (NP3) mais cette conclusion n'est pas soutenue dans 2 études randomisées de phase III dédiées (NP2). La survie sans évènement ou maladie chez les patientes atteintes de tumeurs RE+/HER2- est améliorée par le nab-paclitaxel (NP2).

L'utilisation du nab-paclitaxel peut présenter plus d'effets indésirables que le paclitaxel standard chez les patientes atteintes de cancers du sein tous sous-types confondus (NP4) et chez les patientes atteintes du sous-type RE+/HER2- (NP3).

- Selon deux études sur un essai randomisé de phase III comparant l'utilisation du nab-paclitaxel au paclitaxel standard dans la chimiothérapie néoadjuvante, en cas de tumeurs invasives du sein, aucune différence significative n'est observée en recours aux techniques de chirurgie mammaire ou axillaire entre l'utilisation des deux molécules (NP1).

1.4.3.2.2. Ajout de médicaments complémentaires au régime de chimiothérapie néoadjuvante des tumeurs RE+/HER2-

L'ajout au régime standard de chimiothérapie néoadjuvante de gemcitabine ne montre pas d'effet sur la réponse histologique, ni sur la survie sans maladie ou globale des patientes atteintes de cancer du sein localisés tous sous-types confondus ou de sous-type RE+/HER2- (NP1).

L'ajout de fluorouracil au régime de CTNA ne montre pas de bénéfice en survie sans maladie ou en survie globale chez les patientes atteintes de cancer du sein localisés tous sous-types confondus ou de sous-type RE+/HER2- (NP3).

L'ajout de carboplatine au régime de CTNA montre une amélioration de la réponse histologique chez les patientes atteintes d'un cancer HER2-, mais ne montre pas de bénéfice sur la survie sans maladie ni sur la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein localisés de sous-type HER2- ou RE+/HER2- (NP3).

- Selon un essai clinique randomisé de phase III sur des patientes atteintes de cancers du sein invasifs, comparant l'ajout de gemcitabine à un régime de chimiothérapie néoadjuvante standard ainsi que l'inversion de l'ordre séquentiel des molécules, on note que l'inversion de la séquence standard « anthracyclines puis taxanes » pour une séquence « taxanes puis anthracyclines » montre un taux de pCR plus élevé dans la cohorte générale, comme pour le sous-type RE+/HER2- (NP1).

1.5. Recommandations

LÉGENDE

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

Le groupe de travail rappelle que toute décision de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) pour traiter une patiente atteinte d'un cancer du sein RE+/HER2- localisé est basée **sur les critères d'indication d'une chimiothérapie adjuvante**. La décision de CTNA doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Comme le prévoit le dispositif d'annonce, il est essentiel que cette proposition de traitement, ainsi que la stratégie thérapeutique globale, soient partagées de manière claire et complète avec la patiente. Les objectifs de chaque séquence de traitement doivent être explicités, avec une attention particulière portée au consentement éclairé et à la prise de décision partagée. Le groupe de travail propose une liste de points à aborder avec les patientes en page 11 (> Préambule).

Le groupe de travail rappelle qu'il n'y a pas de différence de survie sans maladie ou de survie globale entre la chimiothérapie adjuvante et la chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement des tumeurs localisées RE+/HER2-.

Le groupe de travail rappelle que chimiothérapie et hormonothérapie ne doivent pas être utilisées de façon simultanée que ce soit en néoadjuvant ou en adjuvant. Les agonistes de la LH-RH peuvent être utilisés à visée de préservation de la fonction ovarienne chez la patiente non ménopausée.

POURQUOI ET POUR QUI FAIRE UNE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

- Les indications formelles d'une CTNA sont les mêmes que celles en situation adjuvante auxquelles s'ajoutent les cancers inopérables d'emblée (*i.e.* aucun geste chirurgical ne permettrait de réséquer en totalité la maladie au niveau mammaire et axillaire bas (étage 1 de Berg)) dont les cancers inflammatoires (Avis d'experts). Pour un cancer du sein RE+/HER2- opérable pour lequel il y a une indication formelle de chimiothérapie adjuvante, le bénéfice est identique si la chimiothérapie est administrée en néoadjuvant ou en adjuvant. Le seul bénéfice prouvé de la stratégie néoadjuvante est l'augmentation du taux de conservation mammaire. Les cancers avec une indication de chimiothérapie adjuvante peuvent donc relever d'une chimiothérapie néoadjuvante si celle-ci peut, entre autres, permettre une chirurgie mammaire conservatrice.

- S'il existe un doute sur l'indication de chimiothérapie et que celle-ci peut être évitée au vu de tous les paramètres clinico-pathologiques post-opératoires (pTNM, signature génomique, etc.), la chirurgie première doit être préférée (Avis d'experts).
- La présence d'une multifocalité de la tumeur n'est pas une contre-indication à la chimiothérapie néoadjuvante (Avis d'experts).
- En cas d'indication identifiée de chimiothérapie néoadjuvante, il n'existe pas d'alternatives systémiques validées (Grade C). Spécifiquement, l'hormonothérapie, éventuellement combinée à une thérapie ciblée, n'est actuellement pas une alternative validée.
- Une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée chez les femmes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein localisé RE+/HER2- opérable, à l'exception de certaines situations pour lesquelles la balance bénéfice-risque doit être évaluée et discutée en RCP (Grade C).

QUELS SCHÉMAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOAJUVANTE ?

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

Bilan d'extension locale

- L'indication de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) n'est pas en elle-même une indication d'IRM/angiomammographie systématique (Avis d'experts).
- Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose :
 - sur la mammographie bilatérale¹⁶ et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire ;
 - en dehors des situations à haut risque^{17, 18} l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée. L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (cf. chapitre bilan initial – Grade C).
- En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations sur l'utilisation de critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie (diffusion, perfusion, aspect en imagerie, signatures radiomiques).

Bilan d'extension à distance

- Quels que soient le phénotype tumoral et le grade histologique, il est recommandé d'effectuer un bilan d'extension à distance à partir de la classification cT2 N1 Mx ou ≥ cT3 quel que soit le N (Grade B).

¹⁶ HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

¹⁷ Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

¹⁸ Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de santé. Mars 2014.

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

- Le schéma standard de chimiothérapie néoadjuvante recommandé est composé de 6 à 8 cycles séquentiels à base d'anthracycline, cyclophosphamide et taxane (Avis d'experts).
- Un schéma sans anthracyclines peut être proposé en cas de contre-indication à ces dernières (Grade C).
- Un schéma dose dense peut être proposé et doit tenir compte de l'âge de la patiente et de ses comorbidités (Grade C).
- Le groupe de travail rappelle qu'aucun traitement ciblé ou immunothérapie n'est indiqué en association à la chimiothérapie actuellement pour les cancers du sein RE+/HER2- en situation néoadjuvante.
- Le groupe de travail rappelle que le carboplatine, la gemcitabine et le fluorouracil n'ont pas d'indication en néoadjuvant dans le traitement des cancers du sein RE+/HER2-.
- Les schémas réponse guidée ne sont pas recommandés (Grade C).

Évaluation de la réponse au traitement par chimiothérapie néoadjuvante (rappel des RBP SFSPM-INCa 2022 « Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques. INCa. 2022 »¹⁹) :

- La pCR (mammaire et axillaire) est le meilleur indicateur pronostique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) (Grade B).
- En début de CTNA, la pose de clip sur la lésion principale est recommandée en cas de traitement conservateur, et elle peut être discutée en cas de mastectomie afin de guider l'examen anatomocytologique (Avis d'experts).
- Il est nécessaire de réaliser une surveillance clinique tout au long de la CTNA, avec mesure de la diminution de la taille tumorale. En cas de progression, un bilan d'imagerie locorégional et à distance (mammographie, échographie et TEP-TDM) et un avis RCP sont recommandés (Avis d'experts).

¹⁹ Synthèse - Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques, collection recommandations et référentiels, INCa, novembre 2022.

- Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM en milieu de traitement en dehors d'études cliniques, l'évaluation précoce de la réponse à la CTNA étant pour l'instant de l'ordre de la recherche clinique (Avis d'experts).
- Pour déterminer le type de chirurgie, une évaluation clinique et radiologique est recommandée au plus proche de la fin de CTNA sans retarder la prise en charge chirurgicale (Avis d'experts).

Évaluation de la réponse mammaire

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

Évaluation de la réponse axillaire

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

Évaluation histologique

- Il est recommandé d'évaluer la réponse histologique aux niveaux mammaires et ganglionnaires par le RCB (Residuel cancer burden) (Grade B).
- La chirurgie doit intervenir idéalement entre 21 et 30 jours après une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline ou de docétaxel, et entre 10 et 20 jours après paclitaxel hebdomadaire. (Avis d'experts)

REMERCIEMENTS

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

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Dr DELALOGUE Suzette, Oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif (coordonnateur scientifique)

Dr HEUDEL Pierre Etienne, Oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon (coordonnateur scientifique)

Dr BENDERRA Marc-Antoine, Oncologue médical, APHP - Hôpital Tenon, Paris

Mme BERNAD Véronique, Représentante patientes et proches, Association Patients en réseau et co-responsable Mon réseau cancer du sein

Pr COTTU Paul, Oncologue médical, Institut Curie & Université Paris Cité, Paris

Dr CURTIT Elsa, Oncologue médical, CHRU de Besançon, Besançon

Dr DEFOORT Camille, Chirurgien sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr ESCALUP Laurence, Pharmacien hospitalier, Institut Curie, Paris

Dr FRANCHET Camille, Anatomopathologiste, Oncopôle IUCT Claudius Régaud, Toulouse

Pr GLIGOROV Joseph, Oncologue médical, APHP - Hôpital Tenon, Paris

Mme LANTA Quitterie, Représentante patientes et proches, Ligue contre le cancer

Dr OZUN Julien, Représentant DSRC Onco Paca-Corse, Pharmacien coordonnateur, Marseille

Pr PENAULT LLORCA Frédérique, Anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr TASSIN DE NONNEVILLE Alexandre, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

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

RUIZ LOPEZ Jean-Baptiste, chef de projets au département Bonnes Pratiques (jusqu'en janvier 2024)

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

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

RELECTURE NATIONALE (N = 131)

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

Dr ALEXANDRE Marie, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier
Dr ALLOUCHERY Violette, Oncologue médical, Groupe hospitalier du Havre, Montivilliers
Dr ALRAN Séverine, Gynécologue obstétricien, Hôpital Paris Saint-Joseph, Paris
Mme AMBROISE Nelly, Patiente ou proche, La Haye
Dr AZUAR Anne-Sophie, Gynécologue obstétricien, Centre Hospitalier de Grasse, Grasse
Dr BACHELOT Thomas, Oncologue médical, Centre Léon Berard, Lyon
Dr BACIUCHKA-PALMARO Marjorie, Oncologue médical, Hôpital Nord AP-HM, Marseille
Dr BARON Marc, Gynécologue obstétricien, Clinique Mathilde, Rouen
Dr BEGUINOT Marie, Gynécologue obstétricien, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne
Pr BELKACEMI Yazid, Oncologue radiothérapeute, GHU Henri Mondor et UPEC, Créteil
Dr BELKHIR Farid, Oncologue radiothérapeute, CH de Saint-Quentin, Saint-Quentin
Dr BELLESOEUR Audrey, Oncologue médical, Institut Curie, Paris/Saint-Cloud
Dr BENNA Mehdi, Chirurgien viscéral et digestif, Hôpital Robert Schumann, Metz
Dr BERGHIAN Anca, Anatomocytologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
Mme BERNAD Véronique, Patiente ou proche, Agen d'Aveyron
Dr BERTRAND Benjamin, Pharmacien hospitalier, Hôpital de Grasse, Grasse
Dr BLOUET Marie, Radiologue, CH Princesse Grace/IMGB Nice Europe, Monaco/Nice
Dr BONNET Elise, Oncologue médical, GHM Grenoble/Institut Daniel Hollard, Grenoble
Dr BOULANGER Loïc, Gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille
Pr, BOURGIER Céline, Oncologue radiothérapeute, ICM Val d'Aurelle, Montpellier
Dr BOURNETON Nathalie, Gynécologue obstétricien, CH Lucien Hussel, Vienne
Dr BRILLAUD-MEFLAH Victoire, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Saint-Herblain
Mme BROUSSE Annie, Patiente ou proche, Mouvoux
Dr CABEL Luc, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
Mme CADI Bernadette, Patiente ou proche, Urrugne
Dr CAPDET Jérôme, Gynécologue obstétricien, Clinique Rive Gauche, Sarrus
Dr CAQUANT Frederic, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux privés Le Bois et de Villeneuve-d'Ascq, Lille et Villeneuve d'Ascq
Dr CARRABIN Nicolas, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
Mme CARRE RIGOLET Christelle, Patiente ou proche, Pray
Dr CASSOU-MOUNAT Thibaut, Médecin nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse
Dr CHARAVIL Axelle, Gynécologue obstétricien, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Pr CLAVERE Pierre, Oncologue radiothérapeute, CHU Limoges, Limoges

Dr CONVERSANO Angelica, Chirurgien plasticien, Gustave Roussy, Villejuif
Dr CORET Mathilde, Gynécologue obstétricien, CHU Bordeaux, Bordeaux
Dr CORNEA Claudius, Oncologue médical, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
Dr COSTAN Cristina, Oncologue médical, CHU Grenoble, Grenoble
Dr COURTECUISSÉ Anne Catherine, Oncologue radiothérapeute, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne
Dr DA SILVA Angélique, Oncologue médical, CHU Caen, Caen
Pr DALENC Florence Oncologue médical, Oncopole Claudius Régaud, Toulouse
Dr DE NONNEVILLE Alexandre, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Dr DEBIEN Véronique, Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr DELGA Bérénice, Gynécologue obstétricien, Hôpital européen, Marseille
Dr DERBEL Olfa, Oncologue médical, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon
Dr DESAUW Christophe, Oncologue médical, CHU Lille, Lille
Mme DIARRA Marie-Christine, Patiente ou proche, Villiers-le-Sec
Dr DIAZ Laetitia, Pharmacien hospitalier, Hôpital européen, Marseille
Dr DWORCZAK Marie, Oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
Dr EMILE George, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen
Dr ESCANDE Alexandre, Oncologue radiothérapeute, Centre Léonard de Vinci, Dechy
Dr FAGUE Vassili, Gynécologue obstétricien, CH de Valenciennes, Valenciennes
Mr FANELLI Aldo, Cadre de santé, CHU Amiens, Amiens
Mme FAURE Nadine, Cadre de santé, Hôpital Nord Ouest, Villefranche-sur-Saône
Dr FILLATRE Rémi, Oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand
Dr FIRMIN Nelly, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier
Dr FITENI Frederic, Oncologue médical, CHU Nîmes, Nîmes
Mme FONTA Catherine, Patiente ou proche, Toulouse
Dr FRANK Sophie, Gynécologue médical, Institut Curie, Paris
Dr FURTOS FANGET Charlotte, Gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de la Loire, Saint-Étienne
Dr GARDAS Cécile, Gynécologue obstétricien, CH Rodez, Rodez
Dr GARNIER Agnès, Anatomocytologiste, Inopath Groupe Inovie, Montpellier
Dr GIMBERGUES Pierre, Chirurgien viscéral et digestif, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Dr GRELIER Laure, Oncologue radiothérapeute, AP-HM, Marseille
Dr GU Céline, Anatomocytologiste, Hôpital européen Georges Pompidou - APHP, Paris
Dr GUARINO Valentina, Pharmacien hospitalier, CH de Troyes, Troyes
Dr GUILLIBERT François, Gynécologue obstétricien, Provence Gynécologie, Aix-en-Provence
Dr GUIU Séverine, Oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier
Dr GURRIET Brice, Gynécologue obstétricien, Clinique Bouchard, Marseille

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

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

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

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

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

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

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

Mme KALOGEROPOULOS Carole, Diététicienne, Institut Curie, Paris

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

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

Dr KIAVUE Nicolas, Oncologue médical, Institut Curie, Paris

Pr KIROVA Youlia, Oncologue radiothérapeute, Institut Curie, Paris

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr MALHAIRE Caroline, Radiologue, Institut Curie, Paris

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr PARENT Damien, Pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims

Mme PAULMIN Magalie, Patiente ou proche, Saint-Bonnet-Elvert
Dr PFLUMIO Carole, Oncologue médical, ICANS, Strasbourg
Dr PISTILLI Barbara, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
Mr PRECOURT Valentin, IDE, Centre François Baclesse, Caen
Dr PUPPO Séverine, Gynécologue obstétricien, CHU Nord, Marseille
Dr RANCHON Florence, Pharmacien hospitalier, Hospices Civils de Lyon, Lyon
Dr RARO Pedro, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Angers
Dr RAVAUD Rosine, Gynécologue obstétricien, Hôpital de la Conception, Marseille
Dr REBOUL Quentin, Gynécologue obstétricien, Clinique Mutualiste Chirurgicale, Saint-Étienne
Dr RENAUDEAU Céline, Gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Nantes
Dr RENOUEVEL Frederique, Gynécologue obstétricien, CH Montauban, Montauban
Dr RODRIGUEZ BOCCARA Florence, Radiologue, CHU Nord, Marseille
Mme RUBECK Céline, IDE, Montluel
Dr SALMON Rémy, Chirurgien viscéral et digestif, Clinique Saint Jean de Dieu, Paris
Pr SERGENT Fabrice, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens
Dr SICARD Guillaume, Pharmacien hospitalier, CHU Timone, Marseille
Dr TABA Gabriel, Gynécologue obstétricien, CH de Troyes, Troyes
Dr THERET Pierrick, Gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie/CH Saint-Quentin, Amiens/Saint-Quentin
Dr THERY Van, Pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims
Dr THOMAS Nadia, Gynécologue obstétricien, CH Andrée Rosemon, Cayenne
Dr TRUFFLANDIER Nathalie, Oncologue médical, GHT La Rochelle Hôpital Saint-Louis, La Rochelle
Mme YASSINE Laïla, IDE, Gustave Roussy, Villejuif
Dr YAYE Ahmed Taleb, Oncologue médical, CH Intercommunal Nord-Ardenne, Charleville-Mézières

PRINCIPAUX RÉSULTATS

DE LA RELECTURE NATIONALE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

			Accord sur argumentaire, préambule ou les conclusions (% Oui)	Accord avec le rappel ou les recommandations (moyenne (% des notes > 6))	Applicabilité des rappels ou recommandations (% Oui)
QUESTION 1	« Chimiothérapie néoadjuvante : indications, population cible et thérapeutique ? »	Préambule + Rappel	97,2 %	8,68 (92,5 %)	92,5 %
		Pourquoi et pour qui faire une chimiothérapie néoadjuvante ?	94,3 %	8,38 (88,6 %)	91,4 %
		Comment faire une chimiothérapie néoadjuvante ?	94,3 %	8,56 (81,9 %)	89,5 %

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

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

1. Notes préliminaires

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

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

2. Règles de classification

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

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

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

3. Sous-localisations anatomiques

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

4. Adénopathies régionales

Les adénopathies régionales sont :

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

Note

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

5. Classification TNM

5.1. T – Tumeur primaire

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire
T0	Pas de signe de tumeur primaire
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalair <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i> ^a
Tis	(Paget) Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension ^b
T1a	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

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

Notes

^a L'AJCC exclut Tis (LCIS).

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

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

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

5.2. N – Adénopathies régionales

NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s)

mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastases ganglionnaires axillaires (niveau I, II) cliniquement évidentes ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne

N3a Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)

N3b Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires

N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Notes

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

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

6. Classification histopathologique pTNM

6.1. pT - Tumeur primaire

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

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note

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

6.2. pN – Adénopathies régionales

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

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

pN0 Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

Note

* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de

moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes**
pN1mi	Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents** en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Note

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

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

6.3. ypN post-thérapeutique

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

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

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

6.4. pM – Métastases à distance*

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

Note

* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

7. Grade Histopathologique G

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

8. Groupement par stades^a

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1 ^b	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

Notes

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

^b T1 inclut T1mi

BIBLIOGRAPHIE

- [ANGELUCCI213] Angelucci, D. *et al.* Long-term outcome of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced breast cancer in routine clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol* **139**, 269–280 (2013).
- [BATTISTI2020] Battisti, N. M. L. *et al.* Pathological complete response to neoadjuvant systemic therapy in 789 early and locally advanced breast cancer patients: The Royal Marsden experience. *Breast Cancer Res Treat* **179**, 101–111 (2020).
- [BLUM2017] Blum, J. L. *et al.* Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *JCO* **35**, 2647–2655 (2017).
- [BOUGHEY2017] Boughey, J. C. *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). *Annals of Surgery* **266**, 667–676 (2017).
- [BOUGHEY2014] Boughey, J. C. *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. *Annals of Surgery* **260**, 608–616 (2014).
- [CABRERA2020] Cabrera-Galeana, P. *et al.* Real-World Outcomes Among Older Mexican Women with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncologist* **25**, 1023–1031 (2020).
- [CONTE2020] Conte, B. *et al.* Effect of dose-dense adjuvant chemotherapy in hormone receptor positive/HER2-negative early breast cancer patients according to immunohistochemically defined luminal subtype: an exploratory analysis of the GIM2 trial. *European Journal of Cancer* **136**, 43–51 (2020).
- [CORTAZAR2014] Cortazar, P. *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* **384**, 164–172 (2014).
- [COTTU2018] Cottu, P. *et al.* Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Annals of Oncology* **29**, 2334–2340 (2018).
- [CROSBIE2023] Crosbie, A. *et al.* Neoadjuvant treatment and survival outcomes by pathologic complete response in HER2-negative early breast cancers. *Future Oncology* **19**, 229–244 (2023).
- [GREGORIO2022] De Gregorio, A. *et al.* The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer—a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. *Br J Cancer* **126**, 1715–1724 (2022).
- [DENONNEVILLE2022] De Nonneville, A. *et al.* Pathological complete response rate and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low and HER2-0 breast cancers. *European Journal of Cancer* **176**, 181–188 (2022).
- [DELALOGUE2022] Delaloge, S. *et al.* Survival outcomes after neoadjuvant letrozole and palbociclib versus third generation chemotherapy for patients with high-risk oestrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *European Journal of Cancer* **166**, 300–308 (2022).
- [DING2018] Ding, W. *et al.* Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for

early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **97**, e12908 (2018).

[DREZDE2022] Dredze, L. M. *et al.* Neoadjuvant therapy with doxorubicin-cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel in early breast cancer: a retrospective analysis of 200 consecutive patients treated in a single center with a median follow-up of 9.5 years. *Breast Cancer Res Treat* **193**, 597–612 (2022).

[EARL2014] Earl, H. M. *et al.* Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **15**, 201–212 (2014).

[FISHER1998] Fisher, B. *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *JCO* **16**, 2672–2685 (1998).

[GIANNI2018] Gianni, L. *et al.* Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With *ERBB2/HER2* -Negative Breast Cancer—The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol* **4**, 302 (2018).

[GRAY2019] Gray, R. *et al.* 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. *The Lancet* **393**, 1440–1452 (2019).

[GWARK2021] Gwark, S. *et al.* Axillary Lymph Node Dissection Rates and Prognosis From Phase III Neoadjuvant Systemic Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy With Neoadjuvant Endocrine Therapy in Pre-Menopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-

Positive Breast Cancer. *Front. Oncol.* **11**, 741120 (2021).

[HOUVENAEGHEL2022] Houvenaeghel, G. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Evolution of Clinical Practice in a French Cancer Center Over 16 Years and Pathologic Response Rates According to Tumor Subtypes and Clinical Tumor Size: Retrospective Cohort Study. *J Surg Res* **05**, (2022).

[IWASE2020] Iwase, M. *et al.* Long-term survival analysis of addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **180**, 687–694 (2020).

[KIM2020] Kim, H. J. *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* **22**, 54 (2020).

[LI-YU2023] Li, J.-J., Yu, Y. & Ge, J. HER2-low-positive and response to NACT and prognosis in HER2-negative non-metastatic BC. *Breast Cancer* **30**, 364–378 (2023).

[LIU2022] Liu, D. *et al.* The Comparative Safety of Epirubicin and Cyclophosphamide versus Docetaxel and Cyclophosphamide in Lymph Node-Negative, HR-Positive, HER2-Negative Breast Cancer (ELEGANT): A Randomized Trial. *Cancers* **14**, 3221 (2022).

[LIU2021] Liu, M., Liu, S., Yang, L. & Wang, S. Comparison between nab-paclitaxel and solvent-based taxanes as neoadjuvant therapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **21**, 118 (2021).

[LOBEFARO2020] Lobefaro, R. *et al.* Antitumor activity and efficacy of shorter versus longer duration of anthracycline-taxane neoadjuvant chemotherapy in stage II–III HER2-negative breast cancer: a 10-year, retrospective

- analysis. *Ther Adv Med Oncol* **12**, 175883592097008 (2020).
- [MAMTANI2016] Mamtani, A. *et al.* How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol* **23**, 3467–3474 (2016).
- [MIGLIETTA2022] Miglietta, F. *et al.* HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *npj Breast Cancer* **8**, 66 (2022).
- [MILLER2023] Miller, K. N. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy and Endocrine Therapy for Older Patients with Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: Comparison of Approaches. *Ann Surg Oncol* **30**, 6141–6150 (2023).
- [MITTENDORF2011] Mittendorf, E. A. *et al.* Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO* **29**, 1956–1962 (2011).
- [OMRANIPOUR2020] Omranipour, R. *et al.* Evaluation of Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients with Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative and impact of predicting variables on pCR. *Eur J Breast Health* **16**, 213–218 (2020).
- [PETRUOLO2017] Petruolo, O. A. *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* **24**, 2556–2562 (2017).
- [PRAT2019] Prat, A. *et al.* Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* **21**, 33–43 (2020).
- [RIGTER2013] Rigter, L. S. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy adaptation and serial MRI response monitoring in ER-positive HER2-negative breast cancer. *Br J Cancer* **109**, 2965–2972 (2013).
- [SAMIEI2021] Samiei, S. *et al.* Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* **156**, e210891 (2021).
- [SHALO2023] Shao, Y. *et al.* Clinical, Pathological Complete Response, and Prognosis Characteristics of HER2-Low Breast Cancer in the Neoadjuvant Chemotherapy Setting: A Retrospective Analysis. *Ann Surg Oncol* **29**, 8026–8034 (2022).
- [SHI2023] Shi, W. *et al.* Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant systemic therapy in patients with HER2-low-positive and HER2-zero breast cancer. *Journal of Investigative Medicine* **71**, 384–393 (2023).
- [STRAVER2010] Straver, M. E. *et al.* The Relevance of Breast Cancer Subtypes in the Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* **17**, 2411–2418 (2010).
- [SYMMANS2007] Symmans, W. F. *et al.* Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO* **25**, 4414–4422 (2007).
- [SYMMANS2017] Symmans, W. F. *et al.* Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *JCO* **35**, 1049–1060 (2017).
- [TANG2022] Tang, L. *et al.* Efficacy evaluation of neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-low expression breast cancer: A real-world retrospective study. *Front. Oncol.* **12**, 999716 (2022).

[TORRISI2021] Torrisi, R. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: When, why and what? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **160**, 103280 (2021).

[UNTCH2016] Untch, M. *et al.* Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **17**, 345–356 (2016).

[UNTCH2019] Untch, M. *et al.* NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69—GeparSepto. *JCO* **37**, 2226–2234 (2019).

[VERDIAL2022] Verdial, F. C. *et al.* The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* **29**, 3810–3819 (2022).

[VILLEGAS2021] Villegas, S. L. *et al.* Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *European Journal of Cancer* **148**, 159–170 (2021).

[VONMINCKVITZ2013] Von Minckwitz, G. *et al.* Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *JCO* **31**, 3623–3630 (2013).

[VONWALDENFELS2018] Von Waldenfels, G. *et al.* Outcome after neoadjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients - a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Oncotarget* **9**, 15168–15179 (2018).

[VRIENS2017] Vriens, B. E. P. J. *et al.* Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **165**, 593–600 (2017).

[WEISS2018] Weiss, A., Bashour, S. I., Hess, K., Thompson, A. M. & Ibrahim, N. K. Effect of

neoadjuvant chemotherapy regimen on relapse-free survival among patients with breast cancer achieving a pathologic complete response: an early step in the de-escalation of neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res* **20**, 27 (2018).

[WOLMARK2001] 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 Monographs* **2001**, 96–102 (2001).

[YAU2022] Yau, C. *et al.* Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *The Lancet Oncology* **23**, 149–160 (2022).

[YU2019] Yu, K. *et al.* Concurrent neoadjuvant chemotherapy and estrogen deprivation in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer (CBCSG-036): A randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer cncr.* 32057 (2019).

[YAUN2023] Yuan, P. *et al.* Effect of Epirubicin Plus Paclitaxel vs Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel on Disease-Free Survival Among Patients With Operable *ERBB2* -Negative and Lymph Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* **6**, e230122 (2023).

[ZEIDMAN2020] Zeidman, M. *et al.* Use of neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) study. *Breast Cancer Res Treat* **184**, 203–212 (2020).

[ZHANG2023] Zhang, H. *et al.* Comparing survival outcomes between neoadjuvant and adjuvant chemotherapy within breast cancer subtypes and stages among older women: a SEER-Medicare analysis. *Breast Cancer* **30**, 489–496 (2023).

[ZHANG2021] Zhang, J., Lu, C.-Y., Chen, H.-M. & Wu, S.-Y. Neoadjuvant Chemotherapy or Endocrine Therapy for Invasive Ductal Carcinoma of the Breast With High Hormone

Receptor Positivity and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negativity. *JAMA Netw Open* **4**, e211785 (2021).

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS
/ Cancers de sous-type histologique RE+/HER2-



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-38559-066-6
ISBN net : 978-2-38559-067-3

DEPÔT LÉGAL MARS 2024

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

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

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