

MARS 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE RE+/HER2-

/ Question clinique 1 :

Chimiothérapie néoadjuvante :
indications, population cible
et thérapeutique

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE RE+/HER2- / Question clinique 1 : Chimiothérapie néoadjuvante : indications, population cible et thérapeutique

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

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

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

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

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

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-07 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 de sous-type histologique RE+/HER2-, Question clinique 1 : Chimiothérapie néoadjuvante : indications, population cible et thérapeutique / Synthèse, 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

ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
OBJECTIFS ET CIBLES.....	6
DÉFINITIONS IMPORTANTES	7
LA PROPOSITION DE TRAITEMENT ET LES ÉCHANGES AVEC LA PATIENTE POUR UN CHOIX ÉCLAIRÉ	8
RECOMMANDATIONS	9
RAPPEL DES RBP SFSPM-INCA 2022 « TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES »	11
EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE À BUT DE RÉDUCTION TUMORALE.....	11
MÉTHODE	13
ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS.....	13
NIVEAUX DE PREUVE (TABLEAU 1)	13
GRADATION DES RECOMMANDATIONS (TABLEAU 1).....	13
GROUPE DE TRAVAIL, RELECTEURS ET COORDINATION	15
GROUPE DE TRAVAIL.....	15
RELECTURE NATIONALE	16
COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER.....	16
REMERCIEMENTS	16

ABRÉVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CT : chimiothérapie

CTA : chimiothérapie adjuvante

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

HER2 : human epidermal growth factor 2 (ou ErbB2)

INCa : Institut national du cancer

pCR : réponse pathologique (ou histologique) complète

RCB : *residual cancer burden*

RE : récepteurs aux œstrogènes

RH : récepteurs hormonaux

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

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.

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 ».

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.

Ce document reprend les principaux éléments détaillés dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

OBJECTIFS ET CIBLES

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 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, alimentés 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.

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 médicaments² ou sur le site de l'EMA³.

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée sur le [Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM](#)⁴.

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>⁵.

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).

² 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/>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁴ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referencethesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

⁵ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

DÉFINITIONS IMPORTANTES

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).

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 quelles 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*).

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].

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.

RECOMMANDATIONS

LÉGENDE

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

PRÉAMBULE

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 8.

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 NÉOADJUVANTE

- 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 fluorouracile 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).
- 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).

RAPPEL DES RBP SFSPM-INCA 2022

« TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES »

EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE À BUT DE RÉDUCTION TUMORALE

BILAN INITIAL

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 bilatérale⁶ et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire ;
 - en dehors des situations à haut risque^{7,8}, 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).
- 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).

⁶ HAS. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, mars 2010.

⁷ 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.

⁸ Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de santé. Mars 2014.

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE À 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).
- Il est nécessaire de réaliser une surveillance clinique tout au long de la CTNA, avec mesure de la diminution de la taille tumorale. En cas de progression, un bilan d'imagerie locorégional et à distance (mammographie, échographie et TEP-TDM) et un avis RCP sont recommandés (Avis d'experts).
- Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM en milieu de traitement en dehors d'études cliniques, l'évaluation précoce de la réponse à la CTNA étant pour l'instant de l'ordre de la recherche clinique (Avis d'experts).
- Pour déterminer le type de chirurgie, une évaluation clinique et radiologique est recommandée au plus proche de la fin de CTNA sans retarder la prise en charge chirurgicale (Avis d'experts).

Évaluation de la réponse mammaire

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

MÉTHODE

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations est détaillée dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site de l'Institut national du cancer.

Elle 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 ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période 01/01/2013-09/05/2023. 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. 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. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'Institut. Les recommandations ont ensuite été évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont enfin revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion.

NIVEAUX DE PREUVE (Tableau 1)

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles. Le détail des niveaux de preuve est présenté dans le thésaurus. Les conclusions de la littérature ont ensuite été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve leur a été affecté.

GRADATION DES RECOMMANDATIONS (Tableau 1)

Chaque recommandation est associée à un grade et basée sur le niveau de preuve de la littérature et l'expertise des membres du groupe de travail et des relecteurs. Lorsque la littérature n'apportait pas de données suffisantes, le groupe de travail a pu exprimer son avis dans certaines situations par un Avis d'experts.

Tableau 1 : Grille HAS de niveaux de preuve des conclusions et de gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (grille HAS)		Grade des recommandations
Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3	Études cas-témoins.	C Faible niveau de preuve
Niveau 4	Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Avis d'experts	En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.	AE Avis d'experts
----------------	--	-----------------------------

GROUPE DE TRAVAIL, RELECTEURS ET COORDINATION

Ont été sollicitées pour proposer des experts et/ou relecteurs invités à participer à titre individuel :

- les sociétés savantes : 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 (SFMP), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) ;
- et les associations de patientes : Ligue contre le cancer, Patients en réseau, Vivre comme avant, Le Collectif Triplettes Roses.

L'association des Dispositifs régionaux spécifiques du cancer (ADIRESCA) a été sollicitée pour proposer un représentant des Dispositifs régionaux spécifiques du cancer (DSRC).

GROUPE DE TRAVAIL

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

Dr HEUDEL Pierre Étienne, 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 coresponsable 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

Chaque expert a participé *intuitu personae* et ne représentait pas son organisme d'appartenance.

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 - Santé⁹.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC¹⁰.

Au regard des points traités dans l'expertise, pour chaque membre du groupe de travail, préalablement à leur nomination et tout au long des travaux, l'Institut a considéré que les liens d'intérêts déclarés et les informations de la base Transparence – Santé ne faisaient pas obstacle à sa participation aux travaux de la présente expertise.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE¹¹.

⁹ 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/>.

¹⁰ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

¹¹ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

RELECTURE NATIONALE

Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations et les réseaux régionaux de cancérologie (détaillé dans le thésaurus).

La liste des relecteurs est disponible dans le thésaurus disponible sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

COORDINATION DU PROJET PAR L'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

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.

**TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS
DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE RE+/HER2-**

**/ Question clinique 1 : Chimiothérapie néoadjuvante : indications,
population cible et thérapeutique**



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: 978-2-38559-062-8
ISBN net: 978-2-38559-063-5

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