



HAL
open science

**Facteurs prédictifs de rechute locorégionale après
chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein :
analyse rétrospective de l'étude prospective EORTC
10994/BIG 1-00**

Pauline Gillon

► **To cite this version:**

Pauline Gillon. Facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein : analyse rétrospective de l'étude prospective EORTC 10994/BIG 1-00. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01447110

HAL Id: dumas-01447110

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01447110>

Submitted on 26 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2016 par

Pauline GILLON

Née le 26 mai 1987 à Bordeaux (33)

**Facteurs prédictifs de rechute locorégionale
après chimiothérapie néoadjuvante
dans les cancers du sein**

**ANALYSE RETROSPECTIVE DE L'ETUDE PROSPECTIVE
EORTC 10994/BIG 1-00**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Christel BRETON-CALLU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Guy KANTOR
Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI
Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES
Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE
Madame le Docteur Christel BRETON-CALLU
Monsieur le Professeur Éric DEUTSCH

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur
Rapporteur

Remerciements

A notre président,

Monsieur le Professeur Guy KANTOR

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux,

Vous m'honorez aujourd'hui en présidant cette thèse.

En tant que directeur de DES, vous vous impliquez dans la formation des internes, et avez à cœur de nous orienter et nous accompagner dans nos différentes démarches, tant professionnelles que personnelles.

Vous m'avez accueillie dans votre service, conseillée et beaucoup appris, notamment sur la relation médecin-patient, sujet que j'ai pu et aimerais approfondir d'avantage, sous votre égide.

La confiance que vous m'accordez en me choisissant en tant que chef de clinique m'honore.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux

Merci de m'avoir confié ce travail, de m'avoir encadrée et guidée avec implication et efficacité dans sa réalisation.

A travers cette thèse, vous m'avez permis de rencontrer, de travailler avec des personnes de grande qualité, et de m'ouvrir encore plus au monde de la recherche clinique.

J'ai pu bénéficier de vos conseils avisés, de la rigueur et de l'expertise de votre enseignement, tant durant cette thèse qu'à travers les cours magistraux que vous donnez aux internes.

J'espère avoir d'autres occasions de mener des projets avec vous.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux

Je suis très honorée de votre présence en qualité de juge de cette thèse, qui se voit enrichie de votre savoir et de votre expérience.

Au cours de mes différents semestres d'internat à l'Institut Bergonié, j'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement de qualité dans la chirurgie des cancers du sein.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Renaud TROUETTE

Praticien Hospitalier

Chef de service de radiothérapie

Hôpital Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud du Centre Hospitalier Universitaire de
Bordeaux, Pessac

J'ai eu la chance d'avoir été interne dans votre service à deux reprises, deux semestres qui
auront été très enrichissants dans mon parcours, professionnel et personnel.

A travers votre enseignement, j'ai pu approfondir mes connaissances techniques mais aussi
affiner la perception de mon rôle, en tant qu'oncologue radiothérapeute, auprès du patient.

Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

Je tiens à vous exprimer toute mon estime et ma reconnaissance.

A notre directeur,

Madame le Docteur Christel BRETON-CALLU

Praticien Hospitalier

Chef du service de radiothérapie,

Institut Bergonié, Bordeaux

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le directeur de cette thèse.

Merci pour votre enseignement, votre soutien, et votre encadrement bienveillant durant ce travail, mais aussi depuis mon premier passage dans votre service.

Vous m'avez toujours accueillie très chaleureusement, savez être à l'écoute et vous rendre disponible pour votre équipe, tant sur le plan professionnel que personnel.

La confiance que vous m'accordez en me choisissant en tant que chef de clinique m'honore.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A notre rapporteur,

Monsieur le Professeur Éric DEUTSCH

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du service de radiothérapie,

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le garant de ce travail.

J'ai eu la chance d'être interne dans votre service, où vous m'avez accueillie
chaleureusement.

Ce semestre aura été très enrichissant dans ma formation, tant pour découvrir un autre
fonctionnement, qu'à travers vos conseils avisés et votre enseignement de qualité.

Vous vous êtes activement impliqué dans ma formation en m'invitant à participer à des
projets, et j'espère avoir de nouvelles occasions de travailler à vos côtés.

Vous avez accepté de juger cette thèse, je souhaite vous témoigner ma gratitude et mon
profond respect.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel.

Maman, merci pour tes conseils et ton écoute, toujours aimante et bienveillante. Je suis impressionnée par ta force et ton courage, mais aussi par ton amour des autres et des petits bonheurs de la vie. J'essaie de perpétuer tes valeurs, pour un jour, je l'espère, les transmettre à mon tour et être une aussi bonne maman que toi.

Papa, merci pour toutes tes petites phrases, toujours sages, que tu sais distiller quand il faut... Tu ne dis pas grand-chose, mais quand tu parles c'est très souvent vrai. (Même quand c'est faux... car selon l'article 1 : le chef a toujours raison !) Tu m'as donné ton côté rêveur (c'est le moins qu'on puisse dire) et peut-être un peu rebelle, et ça aussi je le cultive !

A ma sœur, Sophie, je suis fière de la femme et du professeur impliqué auprès de tes élèves que tu es devenue (j'espère juste que tu ne leur fais pas apprendre leurs formules de physique à l'envers...). Merci d'avoir fait l'effort de revenir sur les terres du « Gros Moche » (qui est toujours dans son aquarium, increvable la bête !) pour soutenir ta Popotte.

A mes grands-parents, Papy et Mamie Boureuilles (oui Mamie ça y est je suis Docteur, mais non je n'ouvre toujours pas des ventres), Papy Michel (je chéris les moments partagés avec toi, de la traite du matin aux longues et douces minutes passées à contempler la nature) et Mamie Thérèse (ton petit cœur de beurre prend du galon !).

A toute la famille Deroche, mes oncles et tantes, mes cousins (pour toutes les parties de poulpe et de T*** partagées) : Coco, Quentin, Anthony, Maxime, Simon et Victor.

A toute la famille Gillon, mes oncles et tantes, mes cousins et petits cousins, Franck (qui m'a appris que « le mieux est l'ennemi du bien »), Vincent (pour m'avoir portée... littéralement), Florence (parce que j'ai appris à répondre quand Mamie m'appelait Flo), Anne, Virginie, Quentin, Alexandra et Faustine.

A ma marraine, Catherine, j'ai toujours beaucoup aimé les moments que nous avons partagés toutes les deux. Tu es un modèle de force de caractère et de courage.

Audrey, Camille, Anne-Flore, Anouk, notre amitié a déjà soufflé pas mal de bougies et je suis très heureuse et chanceuse qu'elle se poursuive.

Audrey, je ne serais tout simplement pas moi sans toi. Tu fais partie de ma vie depuis toujours, on a fait notre premier grand saut dans l'inconnu main dans la main (on a la preuve en photo !), et depuis on ne s'est pas lâchées ! Tu sais me ramener sur terre quand je plane un peu trop... J'ai une chance immense de pouvoir grandir avec toi, mais aussi de te voir, toi, grandir et évoluer... tu es une personne magnifique. Merci d'être là, merci d'être toi. J'embrasse toute ta famille, que je considère comme la mienne, Simon, Cathy, Marcel, mais aussi tes grands parents de Poudenx, et Dédé & Dédée, qui m'ont toujours accueillie les bras ouverts.

Camille, ma « Camillou », il s'en est passé du chemin depuis qu'on se baladait toutes les deux en salopette avec des tresses à Nîmes après une compétition de GRS ! Je suis tellement heureuse que l'on soit toutes encore si proches et que l'on puisse te voir devenir Maman. La première de la bande comme toujours ! Félicitations à toi et J-B. J'embrasse toute ta famille, en commençant par ta petite Coquillette, Pascale, François, Guillaume, Racha et leur petite Maya, Charles... et Bacchus !

Anne-Flore, ma Florette, on en a vécu des émotions fortes durant ces années de Lycée, et bien d'autres depuis ... Tu m'impressionnes par ton courage, ta volonté de toujours faire face et d'avancer. De près ou de loin, on sait que l'on peut compter l'une sur l'autre quand ça ne va pas, et c'est inestimable. Embrasse Silvan pour moi, ainsi que Bastien, ta mère Marie-José et aussi ton père, qui doit être très fier de toi.

Anouk, je suis très heureuse de te compter parmi mes amies de longue date. Si avec la distance et les années, nous nous voyons moins souvent, je garde des souvenirs mémorables (et surtout des fous rires mémorables !) de nos voyages... et il me tarde de repartir à nouveau pour nos 30 ans !

A Camille, ma petite Bichette, je suis tellement heureuse et chanceuse de t'avoir eue pour colocataire pendant ce semestre parisien qui n'a pas toujours été simple... Te retrouver le soir était le petit bonheur de ma journée (avec en plus la bouteille de Prosecco au frais... à côté de la bouteille de vin !). Tu es une fille en or, d'une générosité rare, ta famille, tes amis et tes patients ont beaucoup de chance de t'avoir. Embrasse Kevin pour moi, ainsi que toute ta famille.

A Vincent, c'est fou de voir la place que tu as prise dans ma vie en si peu de temps. Je n'oublierais jamais tout ce que tu as fait et fais encore pour moi. Tu m'as aidée à traverser une période pas simple, et tu continues à me supporter même dans mes « phases chiantes » ...Tu m'impressionnes par ta solidité, ta volonté et ta positivité à toutes épreuves (même dans des situations complexes dont tu arrives toujours à te sortir « divinement »), et par ta générosité. Merci pour ta présence (même de loin). Merci pour ton regard. Et oui, j'ai totalement adhéré à ta théorie sur les bouteilles de Coca. Embrasse Louise et ta famille pour moi.

A la famille Garoche, Camille, Charlotte, Clémentine, Louis et leurs parents, nous avons partagé nos années d'insouciance, de rêves fantastiques et de nombreux fous rires, à travers les histoires de Camille et avec les pitreries de Louis. On a tous un peu grandi... mais on a tous su garder notre âme d'enfant, et j'ai toujours autant plaisir à vous retrouver ! Je vous embrasse tous, ainsi que vos petites familles respectives (Eléonore, Rose et Didier, Aurore et Guillaume, Carlotta, François).

A Domi (« Salut ma belle ! ») et ses filles, Chloé et Anna, mes premiers modèles.

A Pierre, merci pour ce doux chemin parcouru ensemble et les beaux moments partagés. J'embrasse ta famille, tes parents, Alex, Faustine et les loulous Louis et Maxence, Julien, Elodie et Anna, mais aussi Thibaud et sa petite famille, et Cédric.

A tous mes co-internes,

Ma Claudette (avec qui d'autre j'aurais pu passer des soirées à me prendre la tête sur des IP ? merci pour ton côté rebelle rafraîchissant), Julie (même si tu n'as pas été happée par le côté obscur de la force !), Mathieu (si tu veux on fera une déco surf hawaïenne dans notre bureau commun pour ces 2 ans !), Maxime (mon Bobinou), Clément alias Roch King (toujours tout en finesse), Flo (salue bien ton pote béluga pour moi !), Eivind (viking ! c'est quoi le prochain défi ?), Rémi, Camille et Thomas (ma maman et mon papa de l'oncologie !), Charlotte (ou Chachou, ou Cha, ou encore Chapi, ma grande sœur de l'oncologie ! Merci pour ces 6 mois... riches !), Alex (mon anti-stress pendant notre semestre à Pau), Valérie,

A toute l'équipe de la physique, Julie, Laura, Sarah, Soulé, Catherine, Flo, Jennyfer, Julien, à toute l'équipe des secrétaires (toutes de belles plantes), aux aides-soignantes (Emilie, Lucette, Corinne, Nathalie, Valérie), et aux manipulateurs (mention spéciale pour Sabrina !)

A toute l'équipe du 4^{ème} étage de Bergonié, Mickael (Dr Carter), Guilhem, Dr Bui, Dr Italiano, Dr Mauriac, Pr Bonnefoi, Dr Quenel-Tueux, à toute l'équipe paramédicale formidable de ce service, qui m'a portée et appris énormément, et dont j'admire le sérieux, l'implication et le dévouement (Mouch, Sam, Delphine, Alice, Marine, Cathy, Pierre et tous les autres).

A toute l'équipe du service de radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy, notamment Pr Deutsch, Mme Le Pechoux, Mr Tao, Mme Rivera, Pr Bossi, Cyrus, Murielle (la meilleure des secrétaires !), et toute l'équipe paramédicale.

A toute l'équipe du service d'oncologie de Pau, Dr Isabelle Loury-Lariviere, Dr Corinne Dagada, Dr Thomas Jouary, et tout le reste de l'équipe médicale et paramédicale.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de radiologie de Bergonié,

Au Dr Thibaut Leguay du service d'hématologie du G5, et toute l'équipe paramédicale de ce service, qui m'ont guidée dans mes premiers pas d'interne.

A Bérengère, vous m'avez vu grandir et avez suivi mon parcours, tant professionnel que personnel, avec toujours beaucoup de bienveillance. Je suis très touchée de votre présence et très heureuse de devenir votre consœur.

Merci à Lean et Nathan, statisticiens de l'EORTC, pour votre aide précieuse et votre implication dans ce projet.

Merci au Pr David Cameron, pour ses conseils avisés durant l'élaboration de ce travail.

A nos patients, qui nous transforment à travers leur confiance, leur courage et leur histoire.

A vous tous, qui êtes entrés dans ma vie, de plus ou moins près, depuis plus ou moins longtemps, vous qui m'avez forgée à travers votre contact, votre regard, sur moi et sur la vie, vous qui avez fait de moi celle que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Abréviations.....	15
INTRODUCTION	17
I. REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE	18
1. Cancer du sein : notions générales.....	18
1.1. Epidémiologie	18
1.2. Sous-types moléculaires.....	19
2. Chimiothérapie néoadjuvante	21
2.1. Généralités.....	21
2.2. Quelle chimiothérapie néoadjuvante ?	24
2.3. Réponse complète histologique (RCH)	26
2.3.1. Définition.....	26
2.3.2. Impact sur la survie	27
2.3.3. Un nouveau critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique ?.....	28
2.4. Conséquences sur l'imagerie post-chimiothérapie et le traitement adjuvant.....	30
2.4.1. Sur l'imagerie post-chimiothérapie.....	30
2.4.2. Sur la chirurgie.....	31
2.4.3. Sur la radiothérapie.....	36
3. Radiothérapie adjuvante	38
3.1. Indications	38
3.1.1. Radiothérapie de la glande mammaire ou de la paroi thoracique	38
3.1.2. Radiothérapie des aires ganglionnaires	42
3.2. Après chimiothérapie néoadjuvante	45
3.2.1. Indications	45
3.2.2. Pour quelles patientes ?.....	58
4. Facteurs de risque de rechute locorégionale	59

4.1. En l'absence de chimiothérapie néoadjuvante	59
4.2. Après chimiothérapie néoadjuvante	66
II. TRAVAIL ORIGINAL	88
1. Introduction	88
2. Matériel et méthodes :.....	91
2.1. Population et traitements	91
2.2. Objectifs et critères d'évaluation	93
2.3. Statistiques	98
3. Résultats.....	100
3.1. Description de la population	100
3.2. Taux et incidence cumulée des rechutes locorégionales à 5 ans	103
3.3. Description des sites de rechutes locorégionales	105
3.4. Facteurs prédictifs de rechute locorégionale	107
4. Discussion	112
5. Conclusion	120
CONCLUSION.....	121
Annexes	122
Références	155
Résumé.....	167
Serment médical	168

Abréviations

ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BIG : Breast International Group

CMI : Chaîne Mammaire Interne

DBCG : Danish Breast Cancer Cooperative Group

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ECSG : Eastern Cooperative Study Group

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESMO : European Society for Medical Oncology

ET : Epirubicine Docétaxel

FDA : Food and Drug Administration

FEC : Fluorouracile Epirubicine Cyclophosphamide

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation in situ en fluorescence)

GBG : German Breast Group

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HER2+ T+ : sous-type moléculaire défini dans cette étude désignant les patientes ayant un cancer du sein HER2+ traitées par trastuzumab (T).

HER2+ T- : sous-type moléculaire défini dans cette étude désignant les patientes ayant un cancer du sein HER2+ non traitées par trastuzumab (T).

HERA : Herceptin Adjuvant

HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

HR : Hazard Ratio

IBCSG : International Breast Cancer Study Group

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IHC : Immunohistochimie

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MDACC : University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

N : Nombre de patients(es)

NCI : National Cancer Institute

NCIC CTG : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OR : Odds Ratio

RCH : Réponse Complète Histologique

RE : Récepteurs aux Œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RLR : Rechute LocoRégionale

RP : Récepteurs à la Progestérone

RR : Rate Ratio

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

STEEP : Standardized definitions for Efficacy End Points

T : Docétaxel

TEP : Tomographie par Emission de Positons

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

WHO : World Health Organization

ypN : stade ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néoadjuvante

ypT : stade tumoral (taille) pathologique après chimiothérapie néoadjuvante

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Les avancées techniques et thérapeutiques de ces dernières années ont permis d'améliorer son pronostic.

L'introduction de la chimiothérapie dans la séquence thérapeutique des cancers du sein non métastatiques a permis une nette augmentation de la durée de survie. Initialement développée en post-opératoire (adjuvant), la chimiothérapie préopératoire (ou néoadjuvante) est aujourd'hui devenue un standard de traitement. Elle permet la réalisation d'une chirurgie pour des tumeurs initialement inopérables du fait de leur taille, voire d'une chirurgie conservatrice quand une mastectomie aurait auparavant été nécessaire. La chimiothérapie néoadjuvante va de ce fait modifier les caractéristiques histologiques de la tumeur, jusqu'à parfois obtenir une disparition complète de celle-ci, dénommée réponse complète histologique.

La radiothérapie adjuvante est aussi un traitement bien établi, qui a montré son bénéfice en diminuant les taux de rechutes locorégionales et en augmentant la durée de survie. Ses indications sont basées sur les caractéristiques cliniques initiales des patientes et sur les critères anatomopathologiques de la tumeur, obtenus sur la pièce opératoire.

L'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante va donc modifier les indications de radiothérapie adjuvante et l'on pourrait même s'interroger sur la persistance d'un intérêt de cette radiothérapie, notamment en cas de réponse complète histologique. Avant de développer des études prospectives de désescalade thérapeutique, l'identification de facteurs prédictifs de rechute (et de non-rechute) locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante est un préalable nécessaire afin de définir des sous-groupes de patientes à haut ou faible risque.

Dans cette thèse, nous présenterons tout d'abord une revue de la littérature concernant la chimiothérapie néoadjuvante, son impact sur les indications de radiothérapie adjuvante et sur les facteurs prédictifs de rechute locorégionale. Nous présenterons ensuite les résultats d'une analyse originale que nous avons effectuée à partir des données de patientes ayant participé à l'essai de phase III randomisé EORTC 10994/BIG 1-00, dans le but d'identifier ces facteurs prédictifs.

I. REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

1. Cancer du sein : notions générales

1.1. Epidémiologie

A l'échelle mondiale, le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquent, et le premier cancer chez la femme. Il représente 25% des nouveaux cas de cancers chez la femme, avec 1,67 millions de cancers du sein diagnostiqués en 2012 (<http://globocan.iarc.fr>).

Le cancer du sein est la 5^{ème} cause de décès par cancer, avec 522 000 décès estimés dans le monde en 2012.

A l'échelle européenne, l'étude EUROCORE-5 a permis de donner les chiffres de médiane de survie relative à 5 ans pour tous les types de cancer, en analysant rétrospectivement les données de plus de 10 millions de patients, diagnostiqués et suivis entre 1999 et 2007 (De Angelis et al., 2014). Concernant le cancer du sein, la médiane de survie relative à 5 ans est estimée à 81,8%. La survie à 5 ans s'est améliorée progressivement ces dernières années, passant de 78,4% en 1999-2001, à 82,4% en 2005-2007.

En France, 48763 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2012 selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa). L'incidence du cancer du sein a augmenté entre 1980 et 2005, notamment du fait du dépistage organisé, mais tend actuellement à se stabiliser voire à diminuer.

La mortalité liée au cancer du sein, stable entre 1980 et 1995, tend aussi à diminuer depuis 1995. D'après l'étude EUROCORE-5, la survie relative à 5 ans du cancer du sein en France est estimée à 86,1% ce qui est l'un des meilleurs taux d'Europe. Le cancer du sein reste cependant la première cause de mortalité féminine par cancer, avec 11886 décès spécifiques estimés en 2012 par l'INCa.

Ainsi, malgré les grandes avancées diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années, le cancer du sein reste un enjeu majeur de santé publique.

1.2. Sous-types moléculaires

Les cancers du sein forment un groupe très hétérogène de tumeurs, ayant des pronostics très différents selon leur stade clinique et leurs caractéristiques histologiques.

Une première classification a été proposée en 2000 par Perou, à partir de l'analyse des profils d'expression génique de tumeurs du sein, permettant d'établir leur portrait moléculaire et ainsi d'identifier des sous-types de pronostics différents (Perou et al., 2000, Sørlie et al., 2001).

Une classification moléculaire dite « simplifiée » (tableau 1) a été proposée lors du consensus international de St Gallen en 2011 avec cinq sous-types selon l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), l'amplification du récepteur HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), et l'index de prolifération Ki67 ou le grade histologique (lorsque le Ki67 n'est pas disponible), permettant d'adapter le traitement systémique adjuvant (Goldhirsch et al., 2011) :

Tableau 1 : Classification des sous-types moléculaires de cancers du sein selon le consensus international de St Gallen 2011.

Sous-types	RE		RP	HER2	Ki67	Grade ou histologique
Luminal A	+	Et/ou	+	-	Bas (<14%)	1 ou 2
Luminal B HER2 négatif	+	Et/ou	+	-	Haut	3
Luminal B HER2 positif	+	Et/ou	+	+	Haut ou bas	1 à 3
HER2 positif	-		-	+	Haut ou bas	1 à 3
Triple négatif	-		-	-	Haut ou bas	1 à 3

Abréviations : HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2 ; RE : récepteurs aux œstrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone.

2. Chimiothérapie néoadjuvante

2.1. Généralités

La place de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein non métastatique mais localement avancé est née de l'observation de faibles taux de survie obtenus avec les traitements locaux seuls (chirurgie et/ou radiothérapie) dans ce type de cancer. Dans les années 1980, la survie à 10 ans du cancer du sein localement avancé traité par chirurgie seule était estimée entre 20 et 31%, et la survie après radiothérapie seule était estimée entre 10 et 20% à 5 ans (Davila et al., 1984).

La chimiothérapie a alors été intégrée au schéma thérapeutique, dans une démarche de traitement multimodal. Son utilisation en adjuvant permettait déjà d'améliorer les chiffres de survie, mais ne résolvait pas la problématique des tumeurs inopérables (Loprinzi et al., 1984). La chimiothérapie s'est donc progressivement imposée en position néoadjuvante, initialement pour les formes inopérables, puis aussi pour les formes opérables d'emblée. En effet, en plus d'apporter l'avantage d'un suivi clinique de son efficacité, elle permet de réduire le volume tumoral, facilitant le geste chirurgical voire autorisant une chirurgie conservatrice alors qu'une mastectomie aurait initialement été nécessaire (Hortobagyi et al., 1990, Bergh et al., 2001, Wolmark et al., 2001, Van Der Hage et al., 2001). Elle agit aussi précocement sur l'envahissement micrométastatique infraclinique souvent associé aux cancers loco-régionalement avancés, sans attendre la fin des traitements locaux (Hortobagyi et al., 1990, Buchholz et al., 2003).

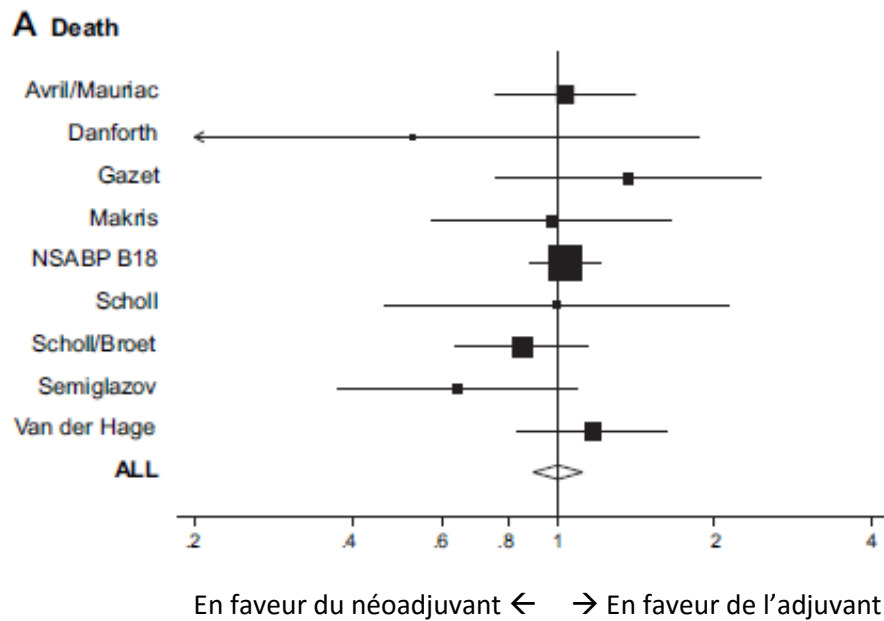
Pour valider la place de la chimiothérapie néoadjuvante, plusieurs études randomisées ont comparé son bénéfice en termes de survie par rapport à la chimiothérapie adjuvante. Une méta-analyse publiée en 2005 a repris les données de 9 études, soit un total de 3946 patientes, comparant l'effet sur la rechute locorégionale, la rechute à distance et la survie globale d'un même protocole de chimiothérapie, administré en préopératoire ou en postopératoire (Mauri et al., 2005). Aucune différence en survie globale et survie sans rechute n'a été mise en évidence entre la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante

(figure 1). On retrouvait par contre une augmentation significative du taux de rechute locorégionale dans le bras néoadjuvant, surtout si le traitement local ne comprenait que de la radiothérapie sans chirurgie.

Une méta-analyse de la Cochrane Database a montré des résultats similaires, reprenant les données de 14 essais, soit un total de 5500 patientes, avec un taux de survie globale après chimiothérapie néoadjuvante similaire à celui obtenu avec la chimiothérapie adjuvante (Hazard Ratio (HR) à 0,98). La chimiothérapie néoadjuvante permettait bien d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice mais au prix d'un taux plus élevé de rechutes locorégionales. Cependant, cette augmentation n'était pas retrouvée si l'on analysait uniquement les patientes ayant bien eu une chirurgie (Mieog et al., 2007).

La chimiothérapie néoadjuvante est aujourd'hui établie comme l'une des pierres angulaires du traitement du cancer du sein inopérable d'emblée ou localement avancé (Berruti et al., 2011, Kaufmann et al., 2012).

Figure 1 : Comparaison de l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante sur la survie globale, exprimée en Risk Ratio (et IC 95%), dans une méta-analyse de 3946 patientes issues de 9 essais (Mauri et al., 2005).



Abréviations : NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

2.2. Quelle chimiothérapie néoadjuvante ?

Le schéma initialement utilisé était un schéma à base d'anthracyclines, le plus souvent associé à du cyclophosphamide, par analogie à la chimiothérapie adjuvante.

Dans les années 1990, les taxanes ont été introduites dans le traitement des cancers du sein, initialement en phase métastatique. Les taxanes ont montré un réel bénéfice clinique, avec un taux de réponse global estimé à 67,7% pour le docetaxel en première ligne métastatique (Chevallier et al., 1995). Ces molécules étaient efficaces en monothérapie même chez des patientes prétraitées et résistantes aux anthracyclines (Valero et al., 1995, Seidman et al., 1995). L'association de taxanes aux anthracyclines en première ligne métastatique permettait d'améliorer les taux de réponse globale et même de survie globale (Gherzi et al., 2005).

Ces résultats encourageants ont conduit à tester les taxanes en situation plus précoce, notamment adjuvante. Plusieurs essais de phase III ont été menés, évaluant l'ajout de taxanes au schéma à base d'anthracycline en traitement adjuvant. Cette association permettait d'augmenter la survie sans récurrence, voire la survie globale selon les études, surtout chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire (Henderson et al., 2003, Mamounas et al., 2005, Martin et al., 2004, Roché et al., 2006). Ces résultats ont ensuite été confirmés dans plusieurs méta-analyses (Bria et al., 2006, De Laurentiis et al., 2008, Jacquin et al., 2011), dont une revue systématique Cochrane (Ferguson et al., 2007), avec un bénéfice significatif en survie sans progression, indépendamment du statut ganglionnaire, de la présence ou non de récepteurs hormonaux, du statut HER2, du statut ménopausique, de l'âge et du schéma d'administration. Notons que les taxanes n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice en survie globale en l'absence d'atteinte ganglionnaire (Jacquin et al., 2011).

La combinaison anthracyclines – taxanes est aujourd'hui le schéma de chimiothérapie adjuvante standard pour les cancers du sein loco-régionalement avancés (Senkus et al., 2013).

Par analogie, les taxanes ont été testées en situation néoadjuvante, notamment dans l'essai B-27 du groupe NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) ayant inclus 2411 patientes (Bear et al., 2006). Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de bénéfice

significatif de l'association des taxanes aux anthracyclines en survie sans progression et en survie globale, le docetaxel permettait tout de même d'augmenter le taux de réponse clinique et surtout le taux de réponse complète histologique. Cette réponse histologique s'est avérée être un marqueur prédictif de survie global dans cette étude, indépendamment du traitement administré. Les recommandations européennes et internationales préconisent donc l'association de taxanes aux anthracyclines également en situation néoadjuvante, pour un total de 6 à 8 cycles (Senkus et al., 2013, Kaufmann et al., 2012).

Chez les patientes HER2 positives ayant un cancer du sein localisé de plus de 5mm ou avec atteinte ganglionnaire, il est recommandé d'initier le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-récepteur HER2, dès le traitement systémique néoadjuvant, en association avec les taxanes, puis de le poursuivre en adjuvant pour un total d'un an de traitement (Goldhirsch et al., 2013, Senkus et al., 2013, Kaufmann et al., 2012). Le trastuzumab a d'abord été enregistré en adjuvant grâce à l'essai HERA qui lui a donné son AMM européenne (Piccart-Gebhart et al., 2005, Gianni et al., 2011). Très rapidement après, il a été testé et approuvé en néoadjuvant, où il a montré un bénéfice en survie sans événement, passant de 43 à 58% à 5 ans, et a permis d'augmenter le taux de réponse complète histologique, avec une association statistiquement significative de ce taux à la survie sans événements (Gianni et al., 2010, Gianni et al., 2014).

2.3. Réponse complète histologique (RCH)

2.3.1. Définition

L'administration d'une chimiothérapie en préopératoire permet d'analyser la réponse de la tumeur au traitement et donc sa sensibilité. On obtient parfois une réponse complète histologique (RCH), c'est à dire l'absence de carcinome invasif résiduel visualisé sur la pièce opératoire. Plusieurs définitions ont été utilisées, prenant en compte la présence ou non de carcinome in situ, et le statut ganglionnaire. Les définitions les plus fréquemment retrouvées sont :

- L'absence de carcinome invasif résiduel dans la glande mammaire, même s'il existe du carcinome in situ, et quel que soit le statut ganglionnaire (ypT0/is, ypNx) ; définition notamment utilisée dans l'essai du groupe NSABP publié en 2002 (Fisher et al, 2002).
- L'absence de carcinome invasif résiduel dans la glande mammaire, même s'il existe du carcinome in situ, et dans les ganglions axillaires (ypT0/is, ypN0).
- L'absence de carcinome invasif ou in situ dans la glande mammaire et dans les ganglions axillaires (ypT0 ypN0).

Une étude publiée en 2012 par le German Breast Group (GBG) a cherché à identifier la meilleure définition de la RCH en reprenant les données de 6377 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein, issues de 7 essais prospectifs randomisés (Von Minckwitz et al., 2012). Cette étude a montré un lien significatif de la RCH avec la survie sans progression, ce d'autant plus lorsque la définition ypT0 ypN0 était utilisée, avec un HR alors au plus bas (évalué à 0,446), et remontant progressivement lorsque qu'étaient incluses la présence de carcinome in situ (ypT0/is ypN0, HR = 0,523), puis l'atteinte ganglionnaire (ypT0/is ypN0/+, HR = 0,623).

La US Food and Drug Administration (FDA) a réalisé une méta-analyse de 12 essais randomisés internationaux de chimiothérapie préopératoire, dont ceux repris dans l'étude du GBG sus-citée, incluant un total de 11955 patientes, avec un suivi médian de 3 ans

minimum. Le but était d'identifier la définition de la RCH ayant la meilleure corrélation avec le devenir à long terme (Cortazar et al., 2014). L'association de la RCH avec la survie sans événement et la survie globale était plus marquée lorsque la tumeur avait été éradiquée de la glande mammaire et des ganglions (ypT0 ypN0 et ypT0/is ypN0 versus ypT0/IS ypN0/+). Cette association étant semblable pour les définitions ypT0 ypN0 et ypT0/is ypN0, la définition ypT0/is ypN0 a donc été retenue comme la mieux corrélée à la survie sans événement et à la survie globale.

2.3.2. Impact sur la survie

Les études précédemment citées ont montré l'impact de la RCH en tant que facteur de bon pronostic en termes de survie sans progression et de survie globale (Von Minckwitz et al., 2012, Cortazar et al., 2014). Dans une étude issue de l'essai de phase III de l'EORTC 10994/BIG 1-00, la RCH était aussi retrouvée comme facteur pronostique positif indépendant de la survie sans événement, de la survie globale, et même de la survie sans métastases (Bonnetfoi et al., 2014).

Les taux de RCH obtenus étaient similaires dans ces 3 études, évalués à 18% dans la méta-analyse de la FDA et dans l'étude de l'EORTC, et à 19,8% dans l'étude du GBG. Ces taux diffèrent selon les sous-types histologiques, avec des taux plus importants pour les tumeurs les plus agressives, à savoir les carcinomes triples négatifs, HER2+ (non luminaux), et luminaux B HER2+, d'autant plus en cas de traitement par trastuzumab pour les cancers HER2+. Pour exemple, dans la méta-analyse de Cortazar et al., les tumeurs lumineuses A et lumineuses B HER2- présentaient des taux de RCH de 7,5% et 16,2% respectivement, alors que les tumeurs lumineuses B HER2+, HER2+ non lumineuses et triples négatives obtenaient une RCH dans 30,9%, 50,3% et 33,6% respectivement.

De même dans cette étude, l'association de la RCH et de la survie globale était plus forte pour les sous-types agressifs, à savoir le sous-type triple négatif (HR = 0,16), HER2+ non luminal sans trastuzumab (HR = 0,29) et HER2+ non luminal avec trastuzumab (HR = 0,08).

Une autre méta-analyse, regroupant un total de 11695 patientes issues de 30 études, retrouvait des résultats similaires, avec une association entre RCH et sous-type moléculaire

plus marquée pour les sous-types HER2+ non luminaux (Odds Ratio (OR) = 7,1) et triple négatif (OR = 5,0) que pour les sous-types luminaux HER2- (OR = 1, référent) et luminaux HER2+ (OR = 2,6) (Houssami et al, 2012).

Les résultats de l'étude du GBG vont dans le même sens, ne retrouvant pas, dans l'analyse en sous-groupe, d'impact de la RCH sur la survie globale pour les tumeurs lumineales A et lumineales B (HER2 positives ou négatives) (Von Minckwitz et al., 2012).

Enfin, dans l'étude de l'EORTC (Bonnetoi et al., 2014), l'impact de la RCH était indépendant des sous-types histologiques.

2.3.3. Un nouveau critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique ?

Du fait de sa corrélation maintenant bien établie avec le devenir à long terme, la question se pose de pouvoir utiliser la RCH comme critère de jugement de substitution à la survie globale. Cette approche serait très intéressante car elle faciliterait la mise en place d'essais thérapeutiques en néoadjuvant, en permettant une évaluation plus rapide de l'efficacité thérapeutique et en autorisant donc aux patientes de bénéficier plus précocement d'une thérapeutique prometteuse.

L'utilisation de la RCH en tant que critère de substitution doit cependant être prudente. Certaines patientes rechutent malgré l'obtention d'une RCH et inversement, certaines patientes ne rechutent pas malgré la persistance de carcinome invasif après chimiothérapie néoadjuvante (Cortazar et al., 2014). De plus, comme nous l'avons vu, le lien entre réponse histologique et survie est variable selon les sous-types moléculaires, voire absent pour les tumeurs lumineales A, alors que ce sont les tumeurs qui présentent les meilleurs taux de survie (Bonnetoi et al., 2014).

Dans leur méta-analyse, Cortazar et al. ont cherché à répondre à cette question en évaluant l'association des effets du traitement avec la RCH (exprimée en OR) et avec les survies, globale et sans événement (exprimée en HR), via un modèle de régression linéaire. Aucune corrélation entre une augmentation de la fréquence des RCH (augmentation des OR) et

l'effet des traitements sur la survie (diminution de HR) n'a été retrouvée. L'analyse réalisée dans les différents sous-types moléculaires n'a pas non plus mis en évidence d'association entre la fréquence des RCH et l'effet des traitements sur la survie. Les auteurs expliquent l'absence d'association révélée par une grande hétérogénéité des tumeurs incluses dans les différentes études analysées, et par l'utilisation de trastuzumab uniquement dans certaines de ces études, entraînant des réponses thérapeutiques très diversifiées (Cortazar et al., 2014).

Une méta-régression de 29 essais prospectifs randomisés a été réalisée pour évaluer spécifiquement la pertinence de la RCH en tant que critère de jugement de substitution à la survie sans rechute et à la survie globale. Cette étude regroupait un total de 14641 patientes atteintes de cancers du sein, traitées par chimiothérapie néoadjuvante, avec ou sans trastuzumab (Berruti et al., 2014). La comparaison de l'effet des traitements sur la RCH (exprimé en OR) et sur la survie globale et sans rechute (exprimé en HR) n'a montré, là aussi, qu'une faible association. L'hétérogénéité des tumeurs et des traitements était aussi incriminée pour expliquer ces résultats.

Ces résultats ne vont pas dans le sens de l'utilisation de la RCH en tant que critère de jugement de substitution à la survie dans les études de chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein.

Devant cette incertitude, la FDA a publié en 2014 un guide pour l'industrie, donnant les conditions d'utilisation de la RCH en tant que critère de jugement principal dans des essais de chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein de stade précoce, permettant d'obtenir une autorisation accélérée d'utilisation d'une nouvelle molécule (FDA, 2014). Cette autorisation ne pourra être délivrée qu'après réalisation d'un essai de supériorité, randomisé, contrôlé, selon un schéma *add-on* c'est-à-dire dans lequel la molécule testée est ajoutée au traitement de référence, contre placebo et en double aveugle. Les résultats de cet essai devront être confirmés par la réalisation d'autres études démontrant le bénéfice clinique significatif de la molécule en termes de survie (sans rechute / événement ou globale).

2.4. Conséquences sur l'imagerie post-chimiothérapie et le traitement adjuvant

La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, de par les modifications macroscopiques et microscopiques qu'elle induit sur la tumeur, va avoir un impact sur toute la prise en charge ultérieure, tant sur le traitement locorégional, à savoir la chirurgie et la radiothérapie adjuvante, que sur la surveillance en imagerie (Buchholz et al., 2003).

2.4.1. Sur l'imagerie post-chimiothérapie

Le but premier de la chimiothérapie néoadjuvante, tel que mentionné précédemment, est de réduire la taille tumorale pour permettre un traitement conservateur lorsqu'il n'était pas envisageable initialement ou assurer un meilleur résultat cosmétique, même si la tumorectomie était réalisable d'emblée. La chimiothérapie néoadjuvante peut aussi permettre de ne réaliser qu'une exérèse ganglionnaire via la technique du ganglion sentinelle plutôt qu'un curage axillaire chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale (Mamounas, 2011).

Pour ce faire, il est indispensable d'avoir une évaluation précise et fiable de l'extension tumorale intra-mammaire et ganglionnaire, à la fois clinique, pathologique et par imagerie, et ce avant et après la chimiothérapie.

L'IRM est un examen précieux pour analyser l'extension et la configuration tumorale, notamment chez les patientes présentant une densité mammaire marquée à la mammographie (Morris, 2001), ainsi que pour rechercher des lésions controlatérales (Buchholz et al., 2008). La précision de l'IRM pour évaluer la réponse tumorale et la présence d'un éventuel résidu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante a été étudiée dans une méta-analyse de 44 essais publiée en 2013 (Marinovich et al., 2013). Si la sensibilité de l'IRM est bonne, avec une aire sous la courbe (AUC) évaluée entre 0,83 et 0,87, sa spécificité est moins fiable (AUC entre 0,53 et 0,83 selon les critères utilisés), nécessitant la confirmation histologique au moindre doute (Morris, 2001). Ainsi, même en

l'absence de lésion résiduelle visible à l'IRM après chimiothérapie néoadjuvante, on ne peut surseoir à la chirurgie.

La précision de l'IRM reste cependant supérieure à celle de l'examen clinique et des techniques d'imagerie conventionnelles dans l'évaluation de la réponse thérapeutique (Buchholz et al., 2008). Pour exemple, 60 tumeurs (chez 51 patientes) ont été évaluées par examen clinique, mammographie, échographie et IRM après 3 et 6 cycles de chimiothérapie préopératoire. Les données de ces examens cliniques et iconographiques ont ensuite été comparées aux résultats anatomopathologiques. Concernant l'évaluation de la taille tumorale résiduelle, l'IRM était la technique la plus fiable, avec une estimation correcte dans 63% des cas, versus 52%, 43% et 38% pour l'examen clinique, l'échographie et la mammographie respectivement (Balu-Maestro et al., 2002). L'IRM permettait aussi d'identifier les lésions multifocales (12 identifiées sur 15 cas, alors que la mammographie et l'échographie n'en identifiaient que 6/15).

Comme décrit précédemment, la chimiothérapie néoadjuvante permet parfois d'obtenir une RCH ; il est donc nécessaire d'identifier au préalable le lit tumoral par la mise en place de clips radio-opaques de repérage, sous contrôle mammographique ou échographique, voire sous IRM, afin de faciliter la localisation du site tumoral lors de la chirurgie (Mamounas, 2011).

2.4.2. Sur la chirurgie

L'une des questions posées par la réalisation d'une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante est l'augmentation potentielle du risque de rechute locale homolatérale. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 2.1., deux méta-analyses comparant chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante ont montré une augmentation des taux de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante (Mauri et al., 2005, Mieog et al, 2007). Cependant cette élévation du taux de rechute était surtout observée chez les patientes n'ayant pas eu de chirurgie (RR = 1,53, 95% CI [1,11 – 2,10]) (Mauri et al., 2005), cette différence s'estompant lorsque ces patientes étaient exclues de l'analyse (HR = 1,12, 95% CI [0,92 – 1,37], p = 0,25) (Mieog et al., 2007).

La réponse à la chimiothérapie peut en effet se faire de manières différentes. Dans certains cas, la réduction se fait de façon centripète et les cellules malignes sont regroupées autour d'un nid tumoral résiduel. Dans d'autres cas, les cellules peuvent être dispersées en plusieurs petits nids au sein du volume tumoral initial (figure 2). Le risque est donc de laisser des cellules tumorales résiduelles en place si la chirurgie est dirigée uniquement vers un nid central (Buchholz et al., 2003). Les marges chirurgicales doivent donc être soigneusement évaluées au cours de la chirurgie, au risque de devoir réopérer si ces dernières sont envahies.

Des critères de sélection ou de contre-indication à la chirurgie conservatrice après chimiothérapie préopératoire ont été proposés par le MDACC (University of Texas M. D. Anderson Cancer Center). Les critères suivants ont été retenus (Buchholz et al., 2003) :

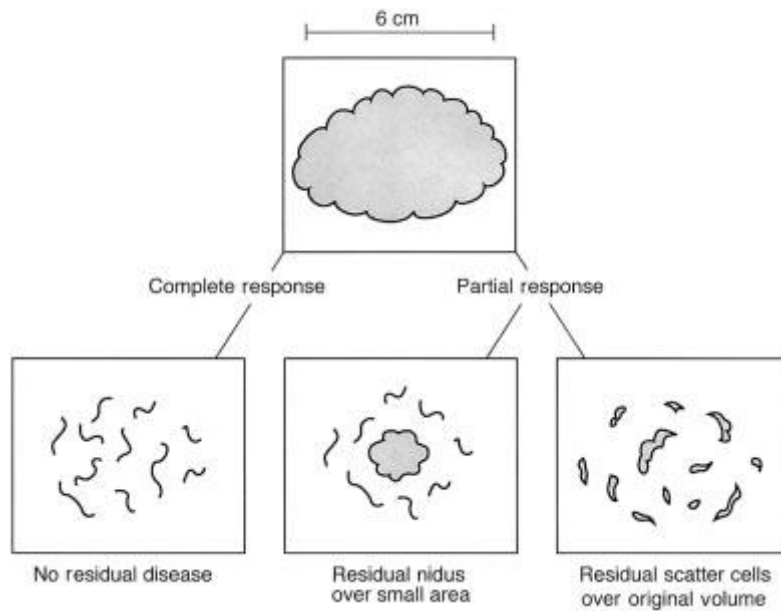
- La présence de micro-calcifications diffuses dans la glande mammaire,
- Une maladie multicentrique,
- L'impossibilité d'obtenir des marges négatives,
- L'impossibilité de localiser la tumeur primitive du fait d'une RCH,
- Une mammographie post-opératoire anormale,
- L'impossibilité ou le refus de radiothérapie adjuvante.

Le type histologique lobulaire invasif a aussi été identifié comme un facteur indépendant d'inéligibilité à la chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante, du fait de son caractère souvent extensif voire multicentrique, et de sa faible réponse à la chimiothérapie en comparaison au carcinome canalaire invasif (Newman et al., 2002, Mamounas, 2015).

Aucune étude randomisée n'a été réalisée pour comparer le traitement chirurgical conservateur à la mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. Les investigateurs du MDACC ont cherché à répondre à cette question en se basant sur quatre critères pronostiques (atteinte ganglionnaire clinique initiale cN2-cN3, envahissement de l'espace lympho-vasculaire, maladie résiduelle multifocale et tumeur résiduelle de plus de 2 cm), qui avaient été identifiés comme facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur dans une étude antérieure (Chen et al., 2004).

Figure 2 : Exemples de diverses réponses histologiques après chimiothérapie néoadjuvante.

(Buchholz et al., 2003)



Dans une première analyse rétrospective de 815 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie et radiothérapie adjuvante, chaque patiente était assignée d'un score allant de 0 à 4 selon le nombre de facteurs pronostiques présents. Les taux de rechute locorégionale étaient similaires chez les patientes ayant 0 ou 1 facteur pronostique, et avec une tendance non significative en faveur de la mastectomie en cas de présence de 2 facteurs pronostiques. Chez les patientes ayant 3 à 4 facteurs pronostiques, un taux significativement plus important de rechute locorégionale à 10 ans était observé après chirurgie conservatrice, 61%, versus 19% après mastectomie ($p=0,009$) (Huang et al., 2006). Une deuxième étude rétrospective a été publiée plus récemment, à partir des données individuelles de 551 patientes traitées aussi par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie et radiothérapie adjuvante, et avec le même système de score pronostique de 0 à 4 (Akay et al., 2012). Les auteurs retrouvaient de façon similaire un taux de rechute locorégionale à 5 ans supérieur en cas de chirurgie conservatrice chez les patientes ayant un score pronostique de 3 ou 4 (31% versus 7%, $p=0,007$).

La décision d'un traitement chirurgical conservateur après chimiothérapie néoadjuvante doit donc être prise avec précaution, en tenant compte des facteurs cliniques initiaux et anatomopathologiques.

En plus de réduire le volume tumoral, la chimiothérapie néoadjuvante réduit l'envahissement ganglionnaire et pourrait autoriser la réalisation d'une exérèse ganglionnaire limitée via la technique du ganglion sentinelle plutôt qu'un curage ganglionnaire extensif, diminuant ainsi le risque d'effets secondaires.

La question de la faisabilité et de la fiabilité de la technique du ganglion sentinelle se pose malgré tout, la réaction fibrosante du réseau lymphatique secondaire à la chimiothérapie pouvant altérer le taux d'identification des ganglions sentinelles et majorer le risque de faux négatifs (Buchholz et al., 2003).

Plusieurs essais, compilés ensuite dans plusieurs méta-analyses, ont été réalisés pour répondre à cette question.

La méta-analyse réalisée par l'équipe du MDACC (M.D. Anderson Cancer Center, Houston), reprenait les données de 21 études soit 1273 patientes, ayant toutes bénéficié d'une

technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante, complétée ensuite par un curage axillaire (Xing et al., 2006). Les taux d'identification rapportés étaient compris entre 72 et 100%, soit une estimation globale de 90%. Les taux de faux négatifs variaient entre 0 et 33%, soit une estimation globale de 12%.

En 2009, une autre équipe américaine a repris dans une méta-analyse les données de 1799 patientes issues de 24 études (Kelly et al., 2009). Le taux d'identification réussie du ganglion sentinelle était de 89,6%, et le taux de faux négatifs de 8,4%. Ces 2 études ont donc conclu à la fiabilité de la technique du ganglion sentinelle pour le staging ganglionnaire afin de planifier le traitement adjuvant.

Si, suite à ces études, la technique du ganglion sentinelle était bien admise chez les patientes sans atteinte ganglionnaire clinique initiale, certains sont encore réticents à son utilisation en cas d'atteinte ganglionnaire initiale prouvée. Mamounas a publié en 2015 une revue de trois essais prospectifs randomisés ayant testé la fiabilité de cette technique chez des patientes ayant une atteinte ganglionnaire axillaire initiale, histologiquement prouvée dans deux d'entre elles (essai ACOSOG Z1071 de Boughey et al., 2013, essai SENTINA de Kuehn et al., 2013, essai FN SNAC de Boileau et al., 2015). L'analyse groupée des résultats de ces trois essais montrait que le taux de faux négatifs était nettement amélioré en cas d'exérèse d'au moins 2 ganglions sentinelles, passant de 26% à 10,8%, et diminuant encore à 7,8% si 3 ganglions au minimum étaient prélevés. L'utilisation d'une double technique de détection du ganglion sentinelle (radio colloïde et colorant bleu) permettait aussi de diminuer ce taux de faux négatifs à 10,3% (tableau 2, Mamounas, 2015).

La méta-analyse publiée récemment dans *PLoS One* par une équipe chinoise reprend les résultats de 15 essais, dont les trois essais randomisés suscités, et corrobore ces résultats (Fu et al., 2014). Cette étude a regroupé 2471 patientes présentant un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire clinique, prouvée ou non, traitées par chimiothérapie adjuvante et ayant eu une technique du ganglion sentinelle secondairement complétée par un curage axillaire. La capacité de détection du ganglion sentinelle (IR pour Identification Rate) était estimée à 89% (IC 95% [85-93%]), et le taux de faux négatif à 14% (IC 95% [10-17%]). Par ailleurs, l'utilisation d'une double technique histologique de détection, à savoir l'association

de l'immunohistochimie à la coloration hématoxyline–éosine–safran (HES), permettait de diminuer le taux de faux négatifs, passant de 16% en cas de coloration HES seule à 8,7%.

2.4.3. Sur la radiothérapie

Les indications de radiothérapie adjuvante reposant sur les caractéristiques cliniques initiales et sur les résultats anatomopathologiques après chirurgie, la modification de ces derniers par la chimiothérapie néoadjuvante va, en conséquence, impacter sur ces indications. C'est ce que nous allons discuter dans la partie 3.

Tableau 2 : Taux de faux négatifs selon le nombre de ganglions sentinelles prélevés et le type de détection lymphatique (double traceur) dans trois essais prospectifs évaluant la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes présentant un envahissement ganglionnaire initial (Mamounas, 2015).

	ACOSOG Z1071 ⁸⁶ (n = 756)	SENTINA ⁸⁷ (n = 592)	FN SNAC ⁸⁸ (n = 153)	Across studies
FNR with single SLN	31.5 % 17/54	24.3 % 17/70	18.2 % 4/22	26.0 % 38/146
FNR with ≥2 SLNs	12.6 % 39/310	9.6 % 15/156	4.9 % 3/61	10.8 % 57/527
FNR with >2 SLNs	9.1 % 20/220	4.9 % 5/102	N/A	7.8 % 25/322
FNR with dual tracer	10.8 % 27/251	8.6 % 6/70	5.2 % 3/58	10.3 % 33/321

Abréviations : FNR : False Negative Rate ; SLN : Sentinel Lymph Node ; N/A : Not Available.

3. Radiothérapie adjuvante

3.1. Indications

3.1.1. Radiothérapie de la glande mammaire ou de la paroi thoracique

La radiothérapie adjuvante est le standard de traitement après chirurgie conservatrice du sein, recommandation de niveau I-A de l'ESMO (Senkus et al., 2015). Cette indication repose sur les résultats de la méta-analyse du groupe EBCTCG, parue en 2011, portant sur les données individuelles de plus de 10000 patientes issues de 17 essais randomisés. La radiothérapie adjuvante de la glande mammaire restante permettait de réduire le risque de toute première rechute, locorégionale et/ou à distance, de 35% (25% locorégionale, 10% à distance) à 19,3% (8% locorégionale, 12% à distance) à 10 ans, soit une réduction absolue de 15,7% (Darby et al., 2011). Avec un Rate Ratio (RR) de 0,52 (IC 95% [0,48-0,56]), la radiothérapie diminuait donc de moitié la moyenne annuelle de rechute locorégionale et/ou à distance. Ces résultats se traduisaient par une réduction absolue de la mortalité spécifique de 3,8% à 15 ans, passant de 25,2% à 21,4%, avec un RR à 0,82 (IC 95% [0,75-0,90]) (figure 3).

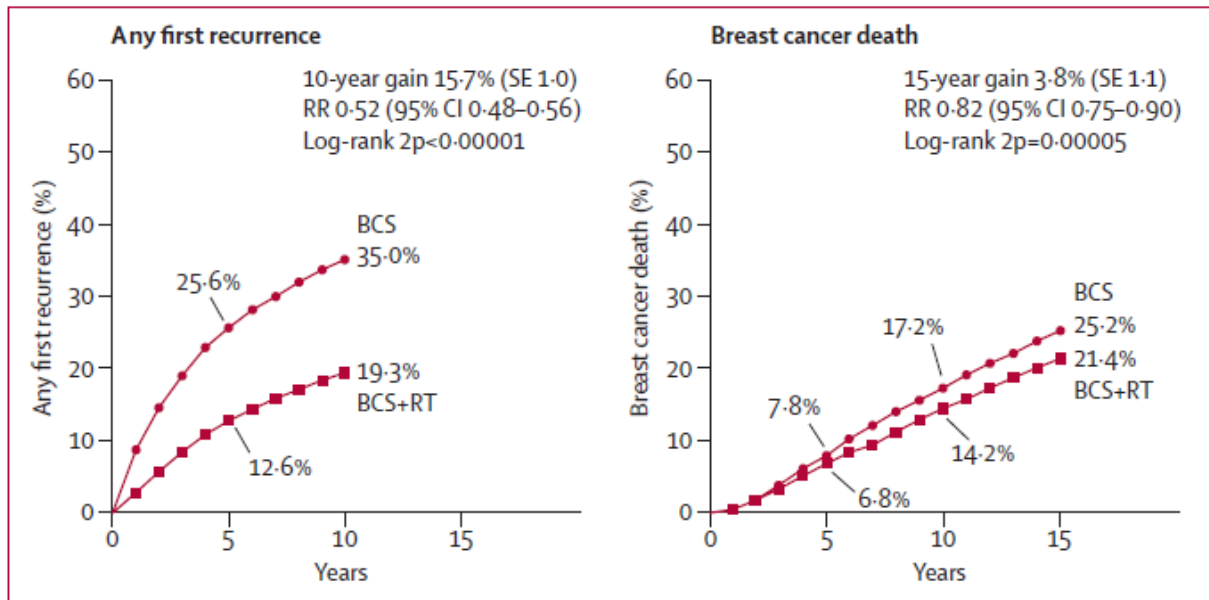
L'ajout d'un complément d'irradiation, ou boost, d'une dose de 10 à 16 Gy sur le lit tumoral est aussi indiqué, chez les femmes de moins de 70 ans, selon les recommandations françaises et européennes (Besnard et al., 2012, Senkus et al., 2015). S'il n'a pas d'impact sur la survie, le boost permet de diminuer l'incidence des rechutes locales, passant de 10,2 à 6,2% à 10 ans, avec un HR à 0,59 (IC 95% [0,46-0,76]), cet effet se retrouvant sur les données actualisées à 20 ans avec une incidence passant de 16,4 à 12% (Bartelink et al., 2007, Bartelink et al. 2015). Ce bénéfice en contrôle local est maintenu quel que soit l'âge, même si la réduction absolue du risque de récurrence est plus importante chez les femmes jeunes (<40 ans), du fait d'un taux de rechute plus important dans cette population (Bartelink et al., 2007). Seulement 2% des patientes incluses étaient âgées de plus de 70 ans

dans cet essai, ne permettant pas de conclure sur le bénéfice du complément de dose dans cette population.

Après mastectomie, la radiothérapie de la paroi thoracique est aussi le standard de traitement, recommandation de niveau I-A de l'ESMO, en cas d'atteinte ganglionnaire, ce quel que soit le nombre de ganglions atteints, et en cas de tumeur de taille T3-T4 ou de marges de résections envahies (R1), surtout si d'autres facteurs de risque sont présents (jeune âge, embolies vasculaires ou lymphatiques, haut grade) (Senkus et al., 2015, Coates et al., 2015). Cette indication repose principalement sur les résultats d'une méta-analyse menée par le groupe de l'EBCTCG sur les données individuelles de 8135 patientes issues de 22 essais comparant la réalisation ou non de radiothérapie adjuvante de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires après mastectomie (McGale et al., 2014). La radiothérapie permettait, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire pathologique, une diminution absolue de 10,6% du risque de toute première rechute (locorégionale ou à distance) à 10 ans, de 17,9% du risque de rechute locorégionale à 10 ans, et une diminution de la mortalité spécifique à 20 ans de 8,1%. Ce gain se retrouvait quel que soit le nombre de ganglions atteints, même en cas d'atteinte de seulement 1 à 3 ganglions (figure 4).

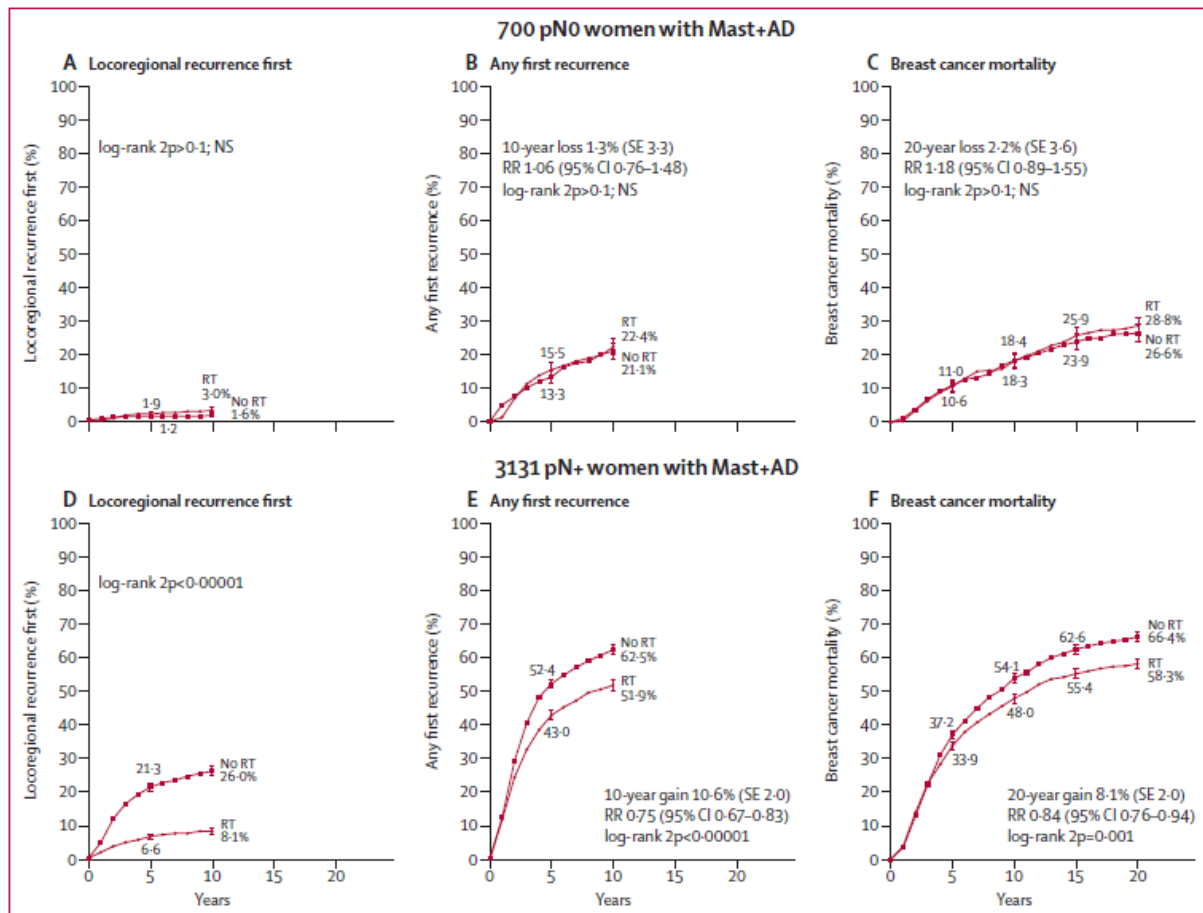
Dans cette méta-analyse, aucun bénéfice, ni en termes de contrôle local ni en termes de survie spécifique, n'a été mis en évidence chez les patientes ne présentant pas d'atteinte ganglionnaire. En l'absence d'essai randomisé spécifique, les recommandations actuelles d'irradiation de la paroi thoracique en l'absence d'envahissement ganglionnaire reposent donc sur des consensus d'experts, s'appuyant sur la présence d'autres facteurs de risque défavorables identifiés (Lemanski et al., 2015).

Figure 3 : Effet de la radiothérapie après chirurgie conservatrice du sein sur le risque de toute première rechute (locorégionale ou à distance) à 10 ans et sur la mortalité spécifique par cancer à 15 ans, chez 10801 femmes issues de 17 essais (Darby et al., 2011).



Abréviations : RT : Radiotherapy ; BCS : Breast Cancer Surgery ; RR : Rate Ratio.

Figure 4 : Effet de la radiothérapie post mastectomie et curage axillaire sur les risques à 10 ans de rechute locale et de toute rechute, et sur la mortalité par cancer du sein à 20 ans, chez 700 patientes sans envahissement ganglionnaire pathologique (pN0) et chez 3131 patientes avec un envahissement ganglionnaire pathologique (pN+) (McGale et al., 2014).



Abréviations : RT : Radiotherapy ; RR : Rate Ratio ; NS : Not Significant ; AD : Axillary Dissection.

Un autre point important de cette méta-analyse de l'EBCTCG est le maintien du bénéfice de la radiothérapie adjuvante malgré les traitements systémiques adjuvants, que ce soit par chimiothérapie ou hormonothérapie, tant en termes de rechute que de mortalité spécifique (McGale et al., 2014). Ces résultats sont en accord avec ceux des essais du Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) publiés en 1997 et 1999. Le premier testait l'apport de la radiothérapie adjuvante (paroi et aires ganglionnaires) après mastectomie chez 1708 patientes non ménopausées présentant un cancer à haut risque nécessitant une chimiothérapie adjuvante (Overgaard et al., 1997). Le second testait l'apport de la radiothérapie adjuvante (paroi et aires ganglionnaires) après mastectomie chez 1375 patientes ménopausées recevant une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène (Overgaard et al., 1999). Dans ces deux essais, la radiothérapie adjuvante permettait de diminuer le taux de rechutes locorégionales (diminution absolue de 23 et 27% respectivement) et augmentait la survie globale à 10 ans (augmentation de 9% dans les 2 études). La radiothérapie adjuvante garde ainsi toute sa place, même en cas de traitement systémique associé, et notamment en cas de chimiothérapie.

3.1.2. Radiothérapie des aires ganglionnaires

Concernant l'irradiation ganglionnaire, elle est indiquée chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire pathologique, recommandations de niveau I-B de l'ESMO (Senkus et al., 2015). Cette irradiation inclut les aires ganglionnaires sus et sous-claviculaires et la chaîne mammaire interne (CMI). Si l'irradiation ganglionnaire avait été délaissée dans les années 1980 du fait d'une certaine toxicité et de l'absence de gain démontré en survie globale, l'amélioration des techniques de radiothérapie et les résultats d'études plus récentes (McGale et al., 2014), ont entraîné un regain d'intérêt de la communauté scientifique pour cette irradiation.

Deux essais randomisés évaluant l'apport de l'irradiation des aires ganglionnaires en adjuvant sont parus en 2015. L'essai canadien du NCIC CTG (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group) a inclus 1832 patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif avec atteinte ganglionnaire pathologique (pN+) ou sans atteinte ganglionnaire mais

avec des critères de haut risque (lésion de 5cm et plus, ou lésion de plus de 2cm avec moins de 10 ganglions analysés et présence d'embolies ou absence de récepteurs hormonaux ou grade III). Les patientes étaient randomisées pour recevoir ou non une irradiation des aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires, et de la CMI, en plus de l'irradiation de la glande mammaire restante, après chirurgie conservatrice et traitement systémique adjuvant (Whelan et al., 2015). L'irradiation ganglionnaire améliorait significativement la survie sans rechute à 10 ans, passant de 77 à 82%, avec un HR à 0,76 (IC 95% [0,61-0,94]), avec un gain en rechute locorégionale et en rechute à distance. Ce gain ne se traduisait pas en survie globale, qui était l'objectif principal, ni en survie spécifique, après un suivi médian de 9,5 ans.

L'essai de l'EORTC a inclus 4004 patientes ayant un carcinome mammaire infiltrant de stade I à III, avec atteinte ganglionnaire pathologique en cas de localisation externe, et quelle que soit l'atteinte ganglionnaire en cas de localisation centrale ou interne. Les patientes étaient randomisées pour recevoir ou non une irradiation des aires sus- et sous-claviculaires et mammaires internes en plus de l'irradiation de la glande mammaire ou de la paroi, après chirurgie et traitement systémique adjuvant (si ce dernier était indiqué) (Poortmans et al., 2015). L'irradiation ganglionnaire a, là aussi, permis d'améliorer la survie sans rechute à 10 ans de 69,1% à 72,1% (HR à 0,89, IC 95% [0,80-1,00]), tant en termes de rechute locorégionale que de rechute à distance. Si la survie globale n'était pas impactée, un gain en survie spécifique a été retrouvé, passant de 12,5 à 14,4% à 10 ans, correspondant à un HR de 0,82 (IC 95% [0,70-0,97]).

Un gain en survie globale à 10 ans avait été retrouvé dans une méta-analyse publiée par une équipe allemande en 2015, mais cette dernière était très critiquable car réalisée à partir des données publiées de ces 2 essais et non pas à partir des données individuelles des patientes (Budach et al, 2015). Ainsi, malgré l'absence de gain en survie globale prouvé dans ces 2 essais, l'irradiation ganglionnaire est recommandée chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire pathologique.

La question du bénéfice de cette irradiation en l'absence d'envahissement ganglionnaire reste en suspens ; en effet une tendance en faveur de l'irradiation ganglionnaire était

retrouvée dans l'analyse en sous-groupe des études de Poortmans et al. et Whelan et al., mais non significative (IC 95% incluant 1). L'irradiation ganglionnaire n'est donc pas recommandée chez ces patientes.

Le rôle de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) dans le gain en survie sans rechute de l'irradiation ganglionnaire adjuvante reste incertain. Son bénéfice est contrebalancé par le risque de toxicités cardiaque et pulmonaire majorées. Un essai français randomisé de 1334 patientes testant l'ajout de l'irradiation de la CMI en cas d'indication d'irradiation ganglionnaire, avait montré une tendance à l'amélioration de la survie globale à 10 ans en faveur de l'irradiation de la CMI, cette tendance restant cependant non significative (Hennequin et al., 2013). Ces résultats peuvent partiellement s'expliquer par une hypothèse statistique sûrement trop optimiste, les auteurs ayant cherché à démontrer un gain en survie globale de 10% à 10 ans, quand elle ne dépasse pas 5% à 20 ans dans la méta-analyse de l'EBCTCG (McGale et al., 2014). De plus, le taux de survie globale observé dans cette étude était meilleur que ce qui avait été prévu par les auteurs.

Le groupe danois DBCG a récemment publié une étude de cohorte nationale prospective, comparant le devenir de patientes atteintes de cancer du sein droit chez qui est réalisée, selon les recommandations nationales, une irradiation des aires ganglionnaires sus-, sous-claviculaires et mammaire interne, et celui des patientes atteintes d'un cancer du sein gauche, chez qui l'irradiation ganglionnaire est limitée aux niveaux sus- et sous claviculaires (Thorsen et al., 2016). Une différence significative de survie globale (75,9% versus 72,2%, HR = 0,82, IC 95% [0,72-0,94]) et de mortalité spécifique (20,9% versus 23,4%, HR = 0,89, IC 95% [0,73-0,98]) a été retrouvée, en faveur du traitement de la CMI. Ce bénéfice semblait être plus marqué pour les patientes présentant un fort risque d'envahissement mammaire interne, à savoir en cas d'atteinte de 4 ganglions et plus, ou de localisation centrale ou interne du cancer. Ces résultats devront être confirmés dans une étude prospective randomisée. Dans l'attente, l'irradiation de la CMI se décide au cas par cas, en prenant en compte pour chaque patiente la balance bénéfice-risque (Besnard et al., 2012).

3.2. Après chimiothérapie néoadjuvante

3.2.1. Indications

Les indications de radiothérapie adjuvante se basent notamment sur les critères cliniques de la patiente et sur les critères anatomopathologiques de la tumeur, qui influencent le risque de rechute locorégionale. Or ces derniers sont, comme nous l'avons vu, modifiés par la chimiothérapie néoadjuvante, avec parfois obtention d'une RCH. Les indications de radiothérapie adjuvante sont donc forcément impactées, surtout en cas de bonne réponse après chimiothérapie néoadjuvante, où la question du bénéfice de la radiothérapie se pose. Aucune des études ayant permis de poser les indications de radiothérapie adjuvante n'ont inclus de patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. En l'absence d'essais de phase III, les indications de radiothérapie adjuvante après traitement systémique préopératoire sont donc essentiellement guidées par l'analyse d'études rétrospectives. Elles ont fait l'objet de recommandations publiées par le National Cancer Institute (NCI) en 2008 (Buchholz et al., 2008), et par l'INCa en 2012 (figure 5 ; Besnard et al., 2012).

- **Concernant l'irradiation de la glande mammaire :**

Après chirurgie conservatrice, l'indication de l'irradiation de la glande mammaire restante est communément admise, par analogie avec les données connues en cas de chimiothérapie adjuvante (Darby et al., 2011, Overgaard et al, 1997), et ce même en cas de RCH. Chirurgie conservatrice et irradiation de la glande mammaire sont indissociables dans une démarche de traitement conservateur du cancer du sein.

Aucune étude ne s'est spécifiquement penchée sur la question du complément de dose sur le lit opératoire après chimiothérapie néoadjuvante ; les indications se calquent donc sur celles posées en l'absence de chimiothérapie première, évoquées précédemment (Besnard et al., 2012).

Figure 5 : Recommandations de l'INCa concernant les indications de radiothérapie adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante (Besnard et al., 2012)

<p>Recommandations</p> <p>Après chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur :</p> <ul style="list-style-type: none">• Irradiation de la glande mammaire<ul style="list-style-type: none">○ l'irradiation de la glande mammaire avec surimpression du lit tumoral est recommandée.• Irradiation ganglionnaire<ul style="list-style-type: none">○ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;○ en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives. <p>Après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie totale :</p> <ul style="list-style-type: none">• Irradiation pariétale<ul style="list-style-type: none">○ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation pariétale est recommandée ;○ en cas de tumeur ypN0 : il est proposé de réaliser une irradiation pariétale, s'il existait des indications pour une irradiation (tumeurs cT3-T4 ou N+) avant la chimiothérapie néoadjuvante.• Irradiation ganglionnaire<ul style="list-style-type: none">○ en cas de tumeur ypN+ : l'irradiation ganglionnaire est recommandée ;○ en cas de tumeur ypN0 : le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire reste à évaluer dans des études prospectives.

Les questions de l'irradiation de la paroi thoracique après mastectomie et de l'irradiation ganglionnaire, surtout en cas de bonne réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante, restent en suspens.

- **Concernant l'irradiation de la paroi thoracique :**

Plusieurs études rétrospectives ont cherché à évaluer le bénéfice de l'irradiation de la paroi thoracique après chimiothérapie néoadjuvante.

En 2004, l'équipe du MDACC a comparé le devenir de 542 patientes issues de six essais prospectifs, traitées par chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie et radiothérapie adjuvante de la paroi et des aires ganglionnaires, à celui de 134 patientes ayant reçu le même traitement mais sans radiothérapie (Huang et al., 2004). En comparaison aux patientes non irradiées, les patientes irradiées étaient atteintes de tumeurs plus évoluées, ayant moins bien répondu à la chimiothérapie néoadjuvante et avec des marges de résection plus souvent envahies. Malgré ce désavantage, le taux de récurrence locorégionale à 10 ans étaient moins élevés dans le groupe radiothérapie (11%) que dans le groupe sans radiothérapie (22%), avec un HR à 4,7 (IC 95% [2,7-8,1], $p=0,0001$). Ce bénéfice était observé chez les patientes ayant un stade initial IIB ou plus, une lésion classée T3 ou T4, une lésion résiduelle de plus de 2 cm à l'analyse anatomopathologique et au moins 4 ganglions pathologiquement envahis ($p\leq 0,002$). La radiothérapie adjuvante permettait aussi d'améliorer la survie spécifique en cas de tumeur initialement classée T4, de stade IIIIB ou plus et en cas d'atteinte de quatre ganglions ou plus du curage ($p\leq 0,007$), avec en analyse multivariée un HR à 2,0 (IC 95% [1,4-2,9], $p=0,0001$).

En 2011, cette équipe du MDACC a réalisé une nouvelle étude rétrospective chez 162 patientes de stade clinique initial cT3N0 (stade IIb). Cent dix-neuf d'entre elles (73%) avaient reçu une irradiation adjuvante, de la paroi et des aires ganglionnaires sus- et sous-claviculaires, plus ou moins de la chaîne mammaire interne (Nagar et al., 2011). Dans cette étude aussi une différence significative était observée entre les 2 groupes, les patientes ayant été irradiées étant statistiquement plus jeunes et présentant plus souvent un envahissement ganglionnaire pathologique. Il est important de noter tout d'abord que, malgré la confirmation échographique, voire par cytoponction ganglionnaire, de l'absence d'envahissement ganglionnaire clinique initial, près de 45% des patientes présentaient

finalement un envahissement ganglionnaire pathologique. Une différence significative du taux de rechute locorégionale à 5 ans était observée, en faveur de l'irradiation adjuvante, avec un taux de 24% (IC 95% [10-39]) chez les patientes non irradiées versus 4% (IC 95% [1-9]) chez les patientes irradiées ($p < 0,001$). L'analyse en sous-groupe retrouvait un bénéfice de l'irradiation chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire pathologique, avec un taux passant de 53% à 5% ($p < 0,001$), ainsi qu'en cas de haut grade histologique, le taux de rechute locorégionale à 5 ans passant alors de 37% à 10% ($p = 0,022$). En l'absence d'atteinte ganglionnaire pathologique, la radiothérapie adjuvante ne permettait qu'une amélioration non significative du taux de rechute locorégionale (2% versus 14%, $p = 0,06$). Les auteurs concluaient donc sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante après mastectomie et chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes de stade cT3N0 initial (Nagar et al., 2011).

L'équipe du MDACC s'est aussi posée la question spécifique de l'intérêt de l'irradiation adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie en cas de RCH (définie alors par l'absence de maladie invasive résiduelle intra-mammaire et ganglionnaire axillaire), à travers une étude rétrospective de 106 patientes, dont 72 avaient reçu une radiothérapie adjuvante de la paroi et des aires ganglionnaires (McGuire et al., 2007). Dans cette étude aussi, les patientes irradiées présentaient un stade clinique initial statistiquement plus avancé que les patientes non irradiées. Après un suivi médian de 62 mois, aucune des 32 patientes ayant un stade clinique initial I ou II n'a présenté de rechute locorégionale, avec ou sans irradiation. Par contre, chez les 74 patientes de stade III initial, la radiothérapie adjuvante permettait une diminution significative du taux de rechute locorégionale à 10 ans, passant de 33,3% à 7,3% ($p = 0,04$). Ce bénéfice en contrôle local se traduisait aussi en survie, que ce soit en survie sans métastases (87,9% versus 40,7% à 10 ans, $p = 0,0006$), en survie spécifique (87% versus 40% à 10 ans, $p = 0,0014$), ou en survie globale (77,3% versus 33,3% à 10 ans, $p = 0,0016$).

Une étude rétrospective française s'est intéressée aux patientes de stade clinique initial II ou III, donc avec un potentiel envahissement ganglionnaire clinique, mais sans envahissement ganglionnaire pathologique (ypN0) retrouvé avec chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie-curage (Le Scodan et al., 2012). Parmi les 134 patientes sélectionnées, 78 avaient reçu une irradiation adjuvante de la paroi et des aires

ganglionnaires sus-claviculaire et mammaire interne. De façon semblable aux études rétrospectives mentionnées précédemment, les patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante avaient statistiquement un stade clinique initialement plus avancé (stade III, cT3-4, cN1-2) que les patientes qui n'avaient pas été irradiées. Dans cette étude, la radiothérapie adjuvante, pariétale et ganglionnaire, n'avait pas d'impact sur le taux de rechute locorégionale et la survie globale à 5 ans et 10 ans. L'analyse en sous-groupe n'a pas montré non plus de bénéfice de la radiothérapie adjuvante, même chez les patientes de stade III initial, de tumeur de haut grade histologique, ou de tumeur résiduelle après chimiothérapie.

Une équipe californienne, composée de 5 radiothérapeutes et 2 chirurgiens sénologues, a tenté d'identifier des sous-groupes de patientes bénéficiant ou pas d'une irradiation adjuvante après mastectomie et chimiothérapie préopératoire, en estimant le risque de rechute locorégionale pour 14 cas hypothétiques, selon leurs caractéristiques cliniques et histologiques initiales et la réponse à la chimiothérapie, à la lumière de la littérature disponible (24 essais retenus) (Fowble et al., 2012). Un sous-groupe dit de bas risque, c'est-à-dire pour lequel le risque de rechute locorégionale était estimé inférieur à 10%, a été isolé : il concerne les patientes de plus de 40 ans, avec une lésion clinique initiale de stade I ou II (cT1-2, cN0-1), exprimant des récepteurs aux œstrogènes, avec une réponse histologique tumorale et ganglionnaire complète ou avec la persistance d'un envahissement de 1 à 3 ganglions sans effraction capsulaire ni embolies lympho-vasculaires (Tableau 3). Ce sous-groupe pourrait, selon Fowble et al., être exempt de radiothérapie adjuvante.

Les faibles effectifs et le caractère rétrospectif de chacune de ces études ne permettent pas de tirer de conclusion définitive sur les indications d'irradiation pariétale après mastectomie et chimiothérapie néoadjuvante. Il semble cependant possible de dégager certaines indications (figure 5), notamment chez les patientes de stade III initial (cT3-4 et/ou cN2-3), et en cas d'envahissement ganglionnaire pathologique (ypN+). En cas de négativation ganglionnaire après chimiothérapie (cN1 devenant pN0) ou de résidu tumoral de plus de 2 cm, le bénéfice de la radiothérapie est incertain, et la décision doit se prendre au cas par cas, selon la présence d'autres facteurs pronostiques (âge, grade, embolies...) (Besnard et al., 2012, Lemanski et al., 2015, Selz et al., 2014).

Tableau 3 : Définition d'un groupe de faible risque de rechute locorégionale, estimé inférieur ou égal à 10%, après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie, selon les critères cliniques initiaux de la patiente, de sa tumeur et selon la réponse histologique après chimiothérapie (Fowble et al., 2012).

Table 6 Risk assessment						
Initial clinical stage	Pathologic stage	Patient age (y)	Adverse risk factors		Reference	Case no.
			LVI, ECE, TN	LRF ± DM (%)		
Low risk ($\leq 10\%$ LRF risk)						
I	T1N0	ypN0 or 1-3+	Any	None	Insufficient data	
I-II		pCR	Any	Any or none	6	(26)
IIA	T2N0	pCR	Any	Any or none	0	(18, 30)
	T1N1	ypN0	Any	None or TN	0-7	(15, 24, 26)
		ypN1-3+	$\geq 35-40$	None	4-5	(12, 15, 31)
IIB	T2N1	pCR	Any	None or any	0	(18)
		ypN0	$\geq 35-40$	None or TN	0-7	(15, 24, 31)
		ypN1-3+	$\geq 35-40$	None	4-5	(12, 15, 31)
	T3N0	pCR	Any	None or any	0	(15, 18, 25)
IIIA	T3N1	ypN0		Any	9	(24)
Limited data						

Abréviations : LVI : lymphovascular invasion ; ECE : extracapsular extension ; TN : triple negative ; LRF : locoregional failure ; DM : distant metastasis ; pCR : pathologic complete response.

- **Concernant l'irradiation ganglionnaire :**

En cas d'envahissement ganglionnaire pathologique résiduel (ypN+), l'irradiation ganglionnaire est logiquement indiquée, du fait d'un risque augmenté de rechute locorégionale (Mamounas et al, 2012), et ce quel que soit le type de chirurgie mammaire. En effet, dans les études post-mastectomie évoquées ci-dessus, l'irradiation adjuvante comportait une irradiation pariétale et des aires ganglionnaires, et elle permettait une amélioration significative du taux de rechute locorégionale chez les patientes ypN+ (Huang et al., 2004, Nagar et al., 2011, McGuire et al., 2007, Fowble et al., 2012).

Pour note, l'étude de phase III ALLIANCE A011202, actuellement en cours d'inclusion, cherchera à comparer l'efficacité de la radiothérapie externe axillaire en comparaison au curage axillaire, en cas d'envahissement ganglionnaire sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante (ClinicalTrials.gov, NCT01901094).

Concernant les patientes ne présentant ni envahissement ganglionnaire clinique initial ni envahissement ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néoadjuvante (cN0 ypN0), la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires ne semblerait pas indiquée (Besnard et al., 2012, Selz et al., 2014, Lemanski et al., 2015). Reprenons les études rétrospectives susmentionnées qui étudiaient le rôle de la radiothérapie adjuvante après chimiothérapie préopératoire et mastectomie :

- Dans l'étude du MDACC de 2011, la radiothérapie adjuvante diminuait le taux de rechute locorégionale dans leur population de patientes cT3N0, mais l'analyse en sous-groupe ne montrait qu'une tendance non significative en faveur de la radiothérapie chez les patientes ypN0 (Nagar et al., 2011).

- Dans leur population de patientes ayant obtenu une RCH après chimiothérapie néoadjuvante, l'équipe du MDACC n'a mis en évidence un bénéfice de la radiothérapie adjuvante en termes de contrôle local et de survie que dans leur sous-groupe de patientes de stade III initial, et non chez les patientes de stade I ou II (McGuire et al., 2007).

- Aucun bénéfice de la radiothérapie adjuvante n'avait été retrouvé dans l'étude de Le Scodan et al., qui concernait une population de 134 patientes de stade initial II ou III, sans

atteinte ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néoadjuvante (pN0) (Le Scodan et al., 2012).

- Enfin, l'équipe californienne classaient toutes les patientes cN0 ypN0 dans leur sous-groupe dit de faible risque, soit avec un risque de rechute locorégionale après chimiothérapie préopératoire et mastectomie estimé à moins de 10%, sauf les patientes cT3 chez qui une radiothérapie était recommandée (Tableau 3, Fowble et al., 2012).

L'impact de la radiothérapie ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante et traitement chirurgical conservateur a été étudié par l'équipe française du Centre René Huguenin, à travers une étude rétrospective portant sur 248 patientes, avec ou sans envahissement ganglionnaire initial (cN0-2), mais sans envahissement pathologique après chimiothérapie préopératoire (ypN0) (Daveau et al., 2010). Notons que l'envahissement ganglionnaire était prouvé dans 41,7% des cas (59 patientes ayant eu une cytoponction sur les 84 classées cN+, avec un résultat positif chez 35 d'entre elles). En plus de l'irradiation de la glande mammaire, 158 d'entre elles avaient aussi reçu une radiothérapie des aires ganglionnaires (sus-claviculaire et /ou mammaire interne). Les patientes irradiées au niveau ganglionnaire étaient significativement plus jeunes, présentaient plus souvent une atteinte ganglionnaire clinique initiale et une tumeur centrale ou interne. La survie sans rechute locorégionale et la survie globale n'ont pas été améliorées significativement par l'ajout de la radiothérapie ganglionnaire, avec respectivement un taux de 89,4% et 88,7% à 5 ans avec irradiation ganglionnaire, versus 86,2% et 92,0% à 5 ans sans irradiation ganglionnaire. L'analyse en sous-groupes n'a pas mis en évidence de bénéfice chez les patientes avec atteinte ganglionnaire clinique initiale (cN1-2 ypN0), de même que chez les 164 patientes sans atteinte ganglionnaire (cN0 ypN0).

Enfin, une équipe clermontoise a réalisé une étude rétrospective en sélectionnant 76 patientes de stade ganglionnaire initial cN0, et pathologique ypN0, ayant reçu une radiothérapie adjuvante de la glande mammaire (59 patientes) ou de la paroi thoracique (17 patientes), avec irradiation ganglionnaire pour 39 d'entre elles (Gilliot et al., 2010). Dans cette étude aussi, aucun bénéfice en termes de survie sans rechute locorégionale n'a été retrouvé avec l'irradiation ganglionnaire, avec au contraire une moins bonne survie globale à 10 ans dans le groupe ayant reçu l'irradiation ganglionnaire (75% avec vs 96% sans radiothérapie ganglionnaire, p=0.013).

L'ensemble des résultats des études suscitées sont résumés dans le tableau 4.

Ces études ne plaident donc pas en faveur d'un gain de la radiothérapie ganglionnaire en cas d'absence d'envahissement ganglionnaire clinique, mais aucune conclusion certaine ne peut être tirée en l'absence d'essai prospectif randomisé.

La question essentielle concerne surtout les patientes ayant un envahissement ganglionnaire clinique initial, négativé après chimiothérapie néoadjuvante (cN+ ypN0). Les données actuelles sont insuffisantes pour en retirer des indications claires et définitives. Les recommandations françaises concluent prudemment en estimant comme « probablement non indiquée » l'irradiation ganglionnaire chez ces patientes (figure 5, Besnard et al., 2012, Selz et al., 2014, Lemanski et al., 2015).

L'essai NSABP B-51 / RTOG 1304, actuellement en cours d'inclusion, va tenter de répondre à cette problématique. Il s'agit d'un essai prospectif de phase III, randomisé, qui va évaluer l'effet sur le taux de rechute locorégionale de l'addition de l'irradiation ganglionnaire à l'irradiation de la glande mammaire en cas de traitement conservateur, ou de l'irradiation pariétale et ganglionnaire en cas de mastectomie, chez des patientes ayant initialement une atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement, mais ne présentant plus d'envahissement ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néoadjuvante (ClinicalTrials.gov, NCT01872975). Les patientes sélectionnées doivent présenter un carcinome mammaire invasif, quel que soit le sous-type moléculaire, de stade initial cT1-3 cN1, avec un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement. La figure 6 ci-dessous représente le schéma de l'étude. Dans l'attente des résultats de cet essai, les données actuelles ne permettent pas de surseoir à la radiothérapie ganglionnaire adjuvante après négativation de l'envahissement ganglionnaire.

Tableau 4 : Récapitulatif des études rétrospectives citées cherchant à évaluer la place de la radiothérapie adjuvante, notamment pariétale et ganglionnaire, après chimiothérapie néoadjuvante.

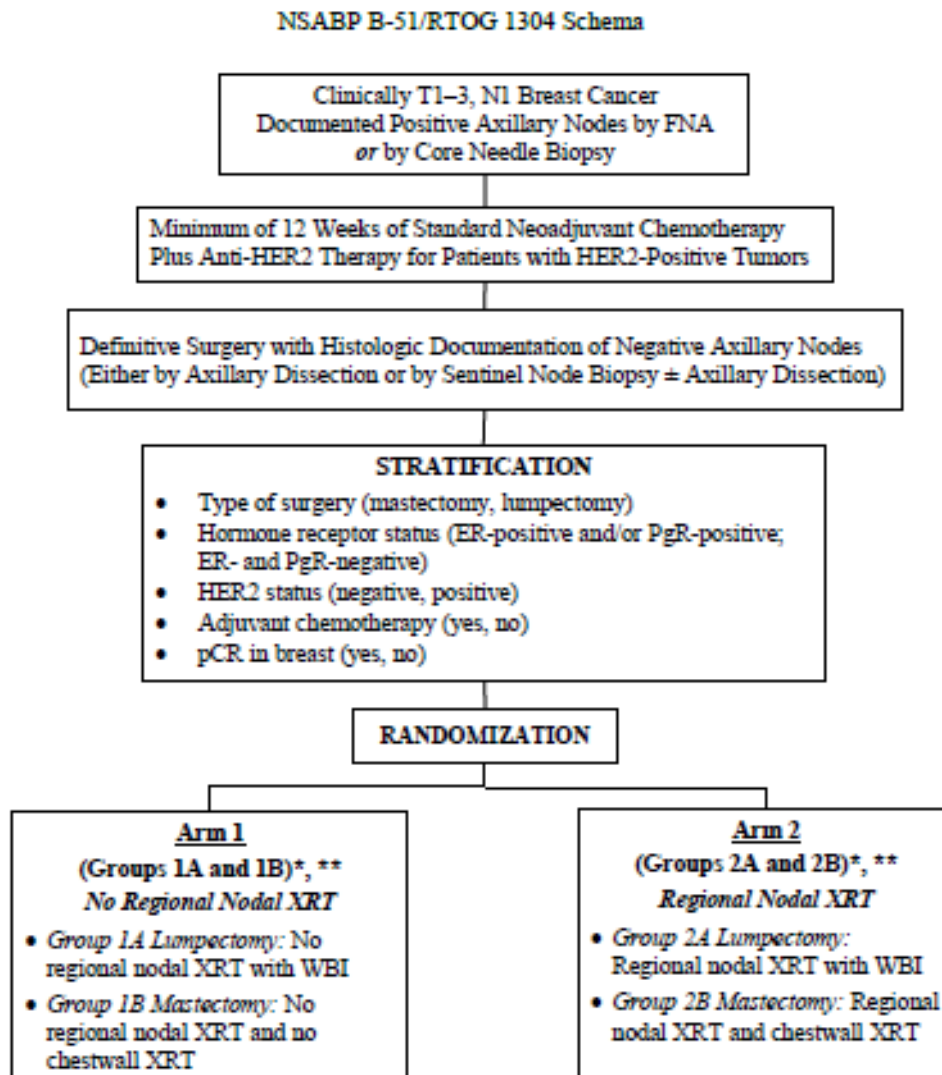
Etude	Population		Suivi	Impact de la radiothérapie				Analyse multivariée		Commentaires	
	N	Caractéristiques		Traitements	RLR	Survie	RLR	Survie			
				Taux (%)	Analyse en sous-groupes	Taux (%)	Analyse en sous-groupes			+ Points positifs - Points négatifs	
Huang et al., 2004 (MDACC)	676	Stade II à IV ; Groupe avec RT : stade clinique initial >, réponse à la chimio <, marges envahies >	Chimio néoadjuvante, mastectomie, +/- RT pariétale + ganglionnaire (542/676)	5.75 ans	11% avec RT vs 22% sans RT à 10 ans (p=0.0001)	cT3-4 cN2-3 Stade clinique initial ≥ IIb ypT+ ≥ 20mm ypN+ ≥ 4 ganglions	Survie spécifique à 10 ans : 58% avec RT vs 55% sans RT (p=NS) Survie globale à 10 ans : NS	cT4 cN2-3 Stade clinique initial ≥ IIIb ypN+ ≥ 4 ganglions	Absence de RT (HR = 4,68) Stade initial ≥ IIIb Absence de tamoxifène ypN+ ≥ 20% Réponse faible à la chimio RE-	Absence de RT (HR = 2,03) (Survie spécifique)	+ Analyse rétrospective de données d'études prospectives + Impact de la radiothérapie adjuvante sur RLR et survie - Population faible

McGuire et al., 2007 (MDACC)	106	Stade I à III, avec RCH après chimio ; Groupe avec RT : stade initial >	Chimio néoadjuvante, mastectomie, +/- RT pariétale + ganglionnaire (72/106)	5.2 ans	5% avec RT vs 10% avec RT à 10 ans (p=NS)	Stade clinique initial III	NS	Stade clinique initial III , en termes de survie spécifique et survie globale	-	-	+ Impact de la RT même si RCH en cas de stade III initial - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux - Population faible
Daveau et al., 2010	248	Stade II ou III, ypN0 ; Groupe avec RT ganglionnaire : âge <, cN+ >, tumeur centrale ou interne >	Chimio néoadjuvante, chirurgie conservatrice et RT du sein, +/- RT ganglionnaire (158/248)	7.3 ans	10,6% avec RT ganglionnaire vs 13.8% sans RT ganglionnaire à 5 ans (p=NS)	NS (même chez cN+)	Survie globale à 5 ans : 88.7% avec RT ganglionnaire vs 92% sans RT ganglionnaire (p=NS)	NS (même chez cN+)	-	Survie globale : NS (RT : HR = 1.19 IC 95% [0.48-2.94], p=NS)	+ Question du bénéfice de la RT ganglionnaire si ypN0 - Population faible - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux
Gilliot et al., 2010	76	cT1-4 cN0 ypN0	Chimio néoadjuvante, chirurgie, RT pariétale ou du sein +/- RT ganglionnaire (39/76)	7.4 ans	9% avec RT ganglionnaire vs 5% sans RT ganglionnaire à 10 ans (p=NS)	-	Survie globale à 10 ans : 75% avec RT ganglionnaire vs 96% sans (p=0.013)	-	-	Survie globale : NS	+ Question du bénéfice de la RT ganglionnaire si ypN0 - Population faible - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux

Nagar et al., 2011 (MDACC)	162	cT3N0 Groupe avec RT : âge <, ypN+ >	Chimio néoadjuvante, mastectomie, +/- RT pariétale + ganglionnaire (119/162)	6.25 ans	4% avec RT vs 24% sans RT à 5 ans (p<0.001)	ypN+ Grade III Pas de bénéfice si ypN0	-	-	-	-	- Population faible - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux
Le Scodan et al., 2012	134	Stade II ou III, ypN0 ; Groupe avec RT : stade clinique initial >	Chimio néoadjuvante, mastectomie, +/- RT pariétale + ganglionnaire (78/134)	7.6 ans	3,8% avec RT vs 7.5% sans RT à 5 ans (p=NS)	NS (même chez cN+)	Survie globale à 5 ans : 88.3% avec RT vs 94.3% sans RT (p=NS)	NS (même chez cN+)	NS (RT : HR = 0.37 IC 95% [0.09-1.61], p=NS)	Survie globale : NS (RT : HR = 2.06 IC 95% [0.71-6.00], P=NS)	+ Question du bénéfice de la RT si ypN0 - Population faible - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux

Abréviations : Chimio : chimiothérapie ; HR : Hazard Ratio ; NS : Non Significatif ; RE : Récepteurs à Œstrogènes ; RLR : Rechute Locorégionale ; RT : Radiothérapie.

Figure 6 : Schéma d'étude de l'essai NSBP B-51 / RTOG 1304, en cours d'inclusion
(ClinicalTrials.gov, NCT01872975)



* Patients will be randomized to one of the following:

- **Arm 1**
 - **Radiation therapy for Group 1A**
Whole breast irradiation + boost
 - **No radiation therapy for Group 1B**
- **Arm 2**
 - **Radiation therapy for Group 2A**
Whole breast irradiation + boost and regional nodal irradiation
 - **Radiation therapy for Group 2B**
Chest wall and regional nodal irradiation

** All patients will receive additional systemic therapy as planned (i.e., hormonal therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer and trastuzumab or other anti-HER2 therapy for patients with breast cancer that is HER2-positive).

Abréviations : ER : estrogen receptor ; FNA : fine needle aspiration ; pCR : pathologic complete response ; PgR : progesterone receptor ; WBI : whole breast irradiation ; XRT : external radiation therapy.

3.2.2. Pour quelles patientes ?

Les études présentées précédemment montrent bien l'importance de la radiothérapie adjuvante, qui permet donc d'améliorer le contrôle locorégional mais aussi la survie. S'il est important de ne pas méconnaître les indications de radiothérapie adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante au risque de sous-traiter nos patientes, il est aussi important de ne pas les sur-traiter et leur imposer ce traitement, et ses toxicités propres, si le bénéfice attendu est minime.

Peut-être aurait-on tendance à vouloir réduire les indications de radiothérapie adjuvante en cas de bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante... Mais comment savoir si ce ne sont pas ces mêmes patientes qui seraient susceptibles d'en retirer le plus de bénéfice (Marks, 2014) ?

Il est aujourd'hui nécessaire d'identifier les facteurs de risque de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante, et par extension les sous-groupes de patientes qui bénéficieront le plus, ou le moins, de la radiothérapie adjuvante.

4. Facteurs de risque de rechute locorégionale

4.1. En l'absence de chimiothérapie néoadjuvante

Les deux grandes méta-analyses qui ont permis d'asseoir le rôle de la radiothérapie adjuvante, en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, sont assez récentes, parues en 2011 pour l'irradiation de la glande mammaire en cas de traitement conservateur (Darby et al., 2011) et en 2014 pour l'irradiation post mastectomie (McGale et al., 2014) (cf. paragraphe 3.1.1.). Dans l'attente de ces essais, de nombreuses études rétrospectives avaient été réalisées pour tenter d'isoler des facteurs de risque de rechute après chirurgie et aiguiller les praticiens dans les indications de radiothérapie adjuvante.

En 1999, l'Eastern Cooperative Study Group (ECSCG) a réalisé une analyse rétrospective à partir des données de 2016 patientes, ayant été incluses dans 4 essais randomisés (Recht et al., 1999). Ces patientes avaient un envahissement ganglionnaire initial histologiquement prouvé, et avaient été traitées par mastectomie puis chimiothérapie, avec ou sans tamoxifène, mais sans irradiation adjuvante. Le suivi médian était de 12,1 ans. Une rechute a été observée chez 1099 patientes (55%), dont 254 rechutes locorégionales isolées (13%) et 166 rechutes locorégionales et métastatiques concomitantes (8%). Concernant les facteurs influençant la rechute locorégionale isolée, l'analyse multivariée a montré un impact significatif du nombre de ganglions envahis et du nombre de ganglions examinés. En cas de rechute locorégionale avec ou sans rechute distante associée s'y ajoutaient la taille tumorale et l'absence de récepteurs à œstrogène.

L'équipe du MDACC a publié un an plus tard une analyse rétrospective similaire, regroupant 1031 patientes issues de 5 essais prospectifs, ayant été traitées par mastectomie et chimiothérapie adjuvante, sans radiothérapie (Katz et al., 2000). Le taux de rechute locorégionale était de 14% à 10 ans, avec un suivi médian de 116 mois. Le nombre de ganglions envahis apparaissait également comme facteur prédictif dans cette étude, avec un taux de rechute locorégionale de 10% à 10 ans en cas d'atteinte de 1 à 3 ganglions, et de plus de 20% en cas d'atteinte de 4 ganglions et plus. Les autres facteurs prédictifs de

rechute locorégionale retrouvés en analyse multivariée étaient le stade cT initial, la taille tumorale (pT), et la présence d'un envahissement ganglionnaire avec une effraction capsulaire ≥ 2 mm. Les auteurs ont réalisé une deuxième analyse multivariée dans la sous-population de 404 patientes ayant une lésion cT1-2 initiale et avec envahissement de 1 à 3 ganglions : en plus de la taille tumorale et de l'effraction capsulaire, le nombre de ganglions prélevés, en l'occurrence inférieur à 10, était un facteur prédictif négatif de rechute locorégionale.

La même équipe a cherché à identifier d'autres facteurs histologiques pouvant être prédictifs de rechute locorégionale, à partir des mêmes 1031 patientes (Katz et al., 2001). En plus du nombre de ganglions envahis (≥ 4 ganglions) et de la taille tumorale (> 5 cm), on retrouvait le caractère multicentrique de la lésion et la présence de marges chirurgicales positives ou proches (définies par des marges inférieures à 5 mm dans cette étude). Dans la sous-population de patientes ayant 1 à 3 ganglions envahis, l'invasion cutanée ou du mamelon était aussi un facteur prédictif en analyse multivariée.

En 2004, l'équipe du NSABP a publié une étude rétrospective de plus grande envergure, regroupant les 5758 patientes de 5 essais randomisés, traitées par mastectomie, chimiothérapie adjuvante avec ou sans tamoxifène et sans radiothérapie adjuvante (Taghian et al., 2004). Après un suivi médian de 11,1 ans, 715 patientes (12,4%) ont présenté une rechute locorégionale en tant que premier événement. En analyse multivariée ressortaient l'âge (< 50 ans), la taille tumorale (> 2 cm), le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions prélevés. Le statut pré-ménopausique et l'absence de récepteurs aux œstrogènes apparaissaient significatifs lorsqu'était évaluée la rechute locorégionale avec ou sans rechute à distance (c'est-à-dire rechute métastatique à distance survenant dans les 4 mois après le diagnostic de rechute locorégionale).

Certains auteurs ont cherché à définir des sous-groupes pronostiques de rechute locorégionale. Le groupe IBCSG (International Breast Cancer Study Group) a réalisé en 2003 une étude rétrospective rassemblant 5352 patientes ayant été incluses dans 7 essais prospectifs (Wallgren et al., 2003). Ces patientes avaient été traitées par mastectomie, puis chimiothérapie adjuvante en cas d'atteinte ganglionnaire, et/ou hormonothérapie par tamoxifène. Après un suivi médian de 14,5 ans, 1138 patientes ont présenté une rechute

locorégionale en tant que première rechute. Pour l'analyse multivariée, quatre cohortes ont été créées, selon le statut ménopausique et l'envahissement ganglionnaire, au sein desquelles différents facteurs ont été testés : l'âge, le nombre de ganglions envahis, la taille tumorale, le grade histologique, la présence d'embolies vasculaires, et la présence de récepteurs aux œstrogènes.

- Chez les 692 patientes en pré-ménopause sans atteinte ganglionnaire, les facteurs prédictifs de rechute locorégionale identifiés étaient la taille tumorale ($cT \geq 2$ cm) et les embolies vasculaires.

- Chez les 583 patientes post-ménopausiques sans atteinte ganglionnaire, seule la présence d'embolies vasculaires était retrouvée comme facteur prédictif.

- Chez les 2335 patientes en pré-ménopause avec atteinte ganglionnaire, les facteurs ayant un impact significatif étaient le nombre de ganglions envahis, la présence d'embolies vasculaires et le grade histologique.

- Enfin chez les 1742 patientes post-ménopausiques avec atteinte ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, le grade histologique et la taille tumorale étaient retenus.

A partir de ces observations, les auteurs ont défini des sous-groupes de patientes de bas, moyen, haut ou très haut risque de rechute locorégionale, selon la cohorte à laquelle la patiente appartenait et le nombre de facteurs prédictifs présents (tableau 5, Wallgren et al., 2003).

Tableau 5 : Définition des différents groupes à risque de rechute locorégionale, selon le statut ménopausique, la présence d'un envahissement ganglionnaire et la présence de facteurs prédictifs de rechute identifiés, chez 5352 patientes issues de 7 essais du groupe IBCSG (Wallgren et al., 2003)

Premenopausal, Node-Negative Patients (n = 692)				
	TumorSize≤2cm		TumorSize>2cm	
VI, no	Low (206)		Medium/high (145)	
VI, yes	Medium/high (149)		Very high (122)	
Postmenopausal, Node-Negative Patients (n = 583)				
VI, no	Low/medium (322)			
VI, yes	High/very high (225)			
Premenopausal, Node-Positive Patients (n = 2335)				
	1-3 Nodes		4+ Nodes	
	VI, No	VI, Yes	VI, No	VI, Yes
Grade 1	Low (98)	Low (91)	Medium (57)	High (43)
Grade 2	Low (219)	Medium (267)	High (123)	Very high (214)
Grade 3	Low (145)	High (219)	High (67)	Very high (216)
Postmenopausal, Node-Positive Patients (n = 1742)				
	1-3 Nodes		4+ Nodes	
	T ≤ 2 cm	T > 2 cm	T ≤ 2 cm	T > 2 cm
Grade 1	Low (95)	Low (66)	High (24)	High (39)
Grade 2	Low (166)	Medium (202)	High (94)	Very high (182)
Grade 3	Medium (65)	High (151)	Very high (50)	Very high (153)

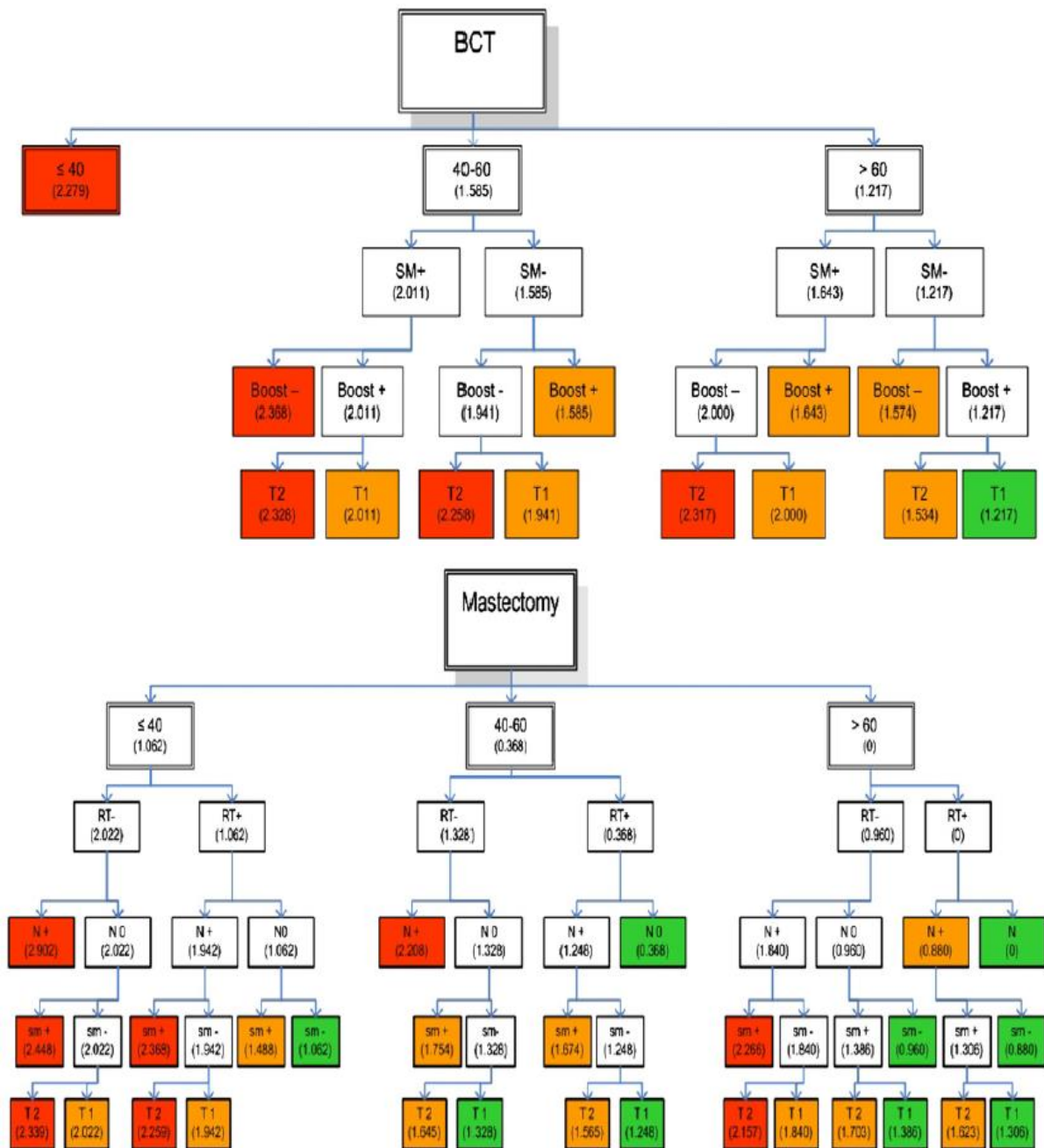
NOTE. Numbers in parentheses are the number of patients in each category (patients with missing covariates not shown).

Abréviations : VI : Vessel Invasion ; T : Tumor size.

Plus récemment, l'EORTC a mené une étude rétrospective à partir des données de 6516 patientes issues de 4 essais randomisés. Le but des auteurs était d'isoler les facteurs prédictifs de rechute locorégionale et d'en déduire un index pronostique estimant le risque de rechute locorégionale, afin de guider le suivi des patientes (Van Nes et al., 2010). Le traitement avait consisté en une chirurgie, soit conservatrice avec radiothérapie de la glande mammaire, soit par mastectomie, puis une chimiothérapie adjuvante. Les patientes ont été évaluées dans 2 groupes distincts selon le type de chirurgie. Les facteurs prédictifs de rechute locorégionale identifiés dans les 2 groupes étaient l'âge, la taille tumorale ($pT \geq 2$ cm) et la présence de marges chirurgicales envahies. L'envahissement ganglionnaire n'était significatif que dans le groupe mastectomie et la réalisation d'un boost sur le lit tumoral ne l'était évidemment que dans le groupe chirurgie conservatrice. Les auteurs ont alors créé 3 groupes selon le risque de rechute locorégionale à 10 ans, avec une probabilité estimée inférieure à 7,5% dans le groupe de bas risque, entre 7,5 et 12,5% dans le groupe de risque moyen et supérieure à 12,5% dans le groupe de haut risque. L'index pronostique de chaque patiente était évalué selon les différents facteurs présents, en additionnant les coefficients de régression correspondants, classant alors la patiente à bas risque si l'index est inférieur à 1,4, à haut risque s'il est supérieur à 2,1 et à risque moyen s'il se situe entre 1,4 et 2,1. Les auteurs ont ainsi construit un arbre décisionnel (figure 7, Van Nes et al., 2010).

D'autres facteurs prédictifs ont été retrouvés dans d'autres études rétrospectives réalisées à partir de populations plus restreintes, tels les traitements adjuvants, à savoir la radiothérapie et l'hormonothérapie (Yildirim, 2009), la position médiale de la tumeur (Wen et al., 2016) ou le sous-type moléculaire triple négatif et HER2 positif (Wen et al., 2016).

Figure 7 : Arbre décisionnel permettant de classer les patientes selon leur risque de rechute locorégionale (bas risque : vert, risque moyen : orange, haut risque : rouge), en fonction du type de chirurgie (conservatrice ou mastectomie) et des autres facteurs prédictifs de rechute locorégionale identifiés en l'analyse multivariée à partir des données de 6516 patientes issues de 4 essais de l'EORTC (Van Nes et al., 2010).



Abréviations et légende : BCT : Breast Conserving Surgery ; RT : Radiotherapy ; SM : Surgical Margins ; T : pathological Tumor stage ; N : pathological Nodal stage.

Les nombres entre parenthèses correspondent aux valeurs de l'index pronostic à chaque étape.

Au total, si certains facteurs cliniques, non négligeables, tels que l'âge jeune, le statut pré-ménopausique, le stade cT initial, la localisation médiale et les traitements adjuvants, ont été identifiés comme prédictifs de rechute locorégionale dans ces différentes études, beaucoup sont des facteurs histologiques, tels que la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis, le nombre de ganglions prélevés, l'effraction capsulaire, les marges chirurgicales envahies, le caractère multicentrique de la lésion, les emboles vasculaires, le grade histologique et l'absence de récepteurs à œstrogène, ou le sous type moléculaire triple négatif ou HER2+.

Comme évoqué précédemment, les caractéristiques histologiques de la tumeur vont être modifiées par la chimiothérapie néoadjuvante, et l'on comprend alors la nécessité d'identifier de nouveaux facteurs prédictifs de rechute locorégionale dans cette situation, dans le but toujours d'orienter les décisions de radiothérapie adjuvante.

4.2. Après chimiothérapie néoadjuvante

La recherche de facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante a fait l'objet de nombreuses études rétrospectives.

Dans les études citées dans le paragraphe 3.2.2. (tableau 4), qui cherchaient à évaluer l'impact de la radiothérapie adjuvante après chimiothérapie préopératoire, plusieurs facteurs ressortaient, relevant tant des caractéristiques cliniques initiales comme le stade ou la taille tumorale, que des caractéristiques anatomopathologiques après chimiothérapie, comme la taille tumorale résiduelle, le grade histologique ou l'envahissement ganglionnaire pathologique (Huang et al., 2004, Nagar et al., 2011, McGuire et al., 2007).

L'équipe californienne de Fowble avait cherché à isoler différents sous-groupes de patientes, en fonction de leur risque de rechute locorégionale, le but étant alors d'identifier un sous-groupe de patientes chez qui la radiothérapie adjuvante pourrait être, selon eux, évitée (Fowble et al., 2012). Les facteurs utilisés pour classer les patientes étaient le stade initial, l'âge de la patiente, le stade pathologique (avec notamment présence d'une RCH ou au contraire persistance d'un envahissement ganglionnaire) et la présence ou non d'autres facteurs de risques défavorables, à savoir le phénotype triple négatif, la présence d'embolies ou d'une rupture capsulaire (tableau 3, Fowble et al., 2012).

L'équipe du MDACC a réalisé plusieurs études rétrospectives dans le but d'identifier des facteurs prédictifs de rechute locorégionale, à partir des données d'essais prospectifs menés de 1974 à 2001, qui évaluaient différents schémas de chimiothérapie néoadjuvante. Dans chacune de ces études rétrospectives, la rechute locorégionale était comptée comme événement qu'elle soit isolée, concomitante ou secondaire à une rechute métastatique.

- En 2002, les données de 150 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie sans radiothérapie adjuvante ont été reprises (Buchholz et al., 2002). Ces patientes présentaient un cancer du sein de tous stades, le plus fréquemment de stade initial II ou III, les cancers inflammatoires ayant été exclus. Après un suivi médian de 4,1 ans, le taux de rechute locorégionale à 5 et 10 ans était de 27%. Dans cette étude, la rechute

locorégionale était dépendante à la fois de l'atteinte clinique initiale et de l'extension pathologique résiduelle : la taille tumorale initiale (cT), le stade clinique initial, la taille tumorale résiduelle (ypT) et le nombre de ganglions envahis après chimiothérapie (ypN) étaient prédictifs de rechute locorégionale. Les facteurs restant significatifs en analyse multivariée étaient le stade clinique initial (IIIb ou plus, HR = 4,5, $p < 0,001$), l'envahissement ganglionnaire pathologique de 4 ganglions ou plus (HR = 2,7, $p = 0,008$) et l'absence d'utilisation de tamoxifène (HR = 3,9, $p = 0,027$). Notons que dans cette analyse rétrospective, la RCH n'était pas retrouvée en tant que facteur prédictif indépendant : en effet, les 18 patientes ayant obtenu une RCH présentaient un taux de rechute locorégionale de 19%, non significativement inférieur au taux de 28% retrouvé chez les patientes sans RCH. Ce résultat peut s'expliquer notamment par le faible échantillon de patientes ayant une réponse complète, se traduisant par un intervalle de confiance à 95% large (6 – 48%). La conclusion des auteurs était que l'obtention d'une RCH ne permettait pas d'omettre la radiothérapie adjuvante si le stade clinique initial la justifiait (Buchholz et al., 2012).

- Deux ans plus tard est publiée une étude semblable, à partir des 132 patientes ayant eu un cancer de plus petit stade initial (I 5%, IIA 46%, IIB 49%), ce qui explique le plus faible effectif de cette population. Le taux de rechute locorégionale était alors moindre, estimé à 10% à 5 et 10 ans, avec un suivi médian de 46 mois. En plus des 3 facteurs identifiés dans l'étude précédente, cette analyse retrouvait une association significative de l'âge (< 40 ans) et de la rechute locorégionale, avec un taux de 31% chez les patientes de 40 ans et moins et un taux de 4% chez les patientes de plus de 40 ans ($p = 0,0001$). La RCH ne permettait qu'une diminution non significative du taux de rechute locorégionale (Garg et al., 2004).

- En 2005, une autre étude s'est concentrée sur les données des 542 patientes ayant reçu une irradiation pariétale et ganglionnaire (sus-claviculaire et mammaire interne), avec un complément de dose sur la cicatrice, après chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie (Huang et al., 2005). Il s'agissait d'un cancer du sein de stade initial II dans 17% des cas, de stade IIIA dans 30%, de stade IIIB dans 43% et de stade IV dans 10% des cas, par atteinte clinique sus-claviculaire homolatérale. Après un suivi médian de 70 mois, le taux de rechute locorégionale à 5 ans et à 10 ans étaient de 9% et 11% respectivement. De nombreux facteurs, cliniques et pathologiques, étaient associés au contrôle local. Seuls 5 facteurs

restaient significatifs et indépendamment prédictifs en analyse multivariée : l'absence de traitement par tamoxifène, la présence d'une atteinte ganglionnaire sus-claviculaire initiale (cN3), un envahissement cutané ou du mamelon objectivé sur la pièce opératoire, la rupture capsulaire et l'absence de récepteur à œstrogène (HR de 2,1 à 2,8 pour chacun de ces facteurs, $p \leq 0,02$). Les auteurs ont alors évalué le taux de rechute locorégionale à 10 ans selon le nombre de facteurs présents, retrouvé à 4% en cas d'absence ou de présence d'un seul facteur, versus 8% (p non significatif) si 2 facteurs étaient présents et 28% ($p < 0,0001$) en cas de présence de 3 facteurs et plus (Huang et al., 2005).

- Enfin, l'équipe du MDACC a cherché à identifier des facteurs de rechute locorégionale et de rechute locale homolatérale parmi les 340 patientes traitées dans ces essais par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante sur la glande mammaire restante avec un complément de dose sur le lit opératoire (l'irradiation ganglionnaire était laissée à la discrétion du clinicien) (Chen et al., 2004). Le stade clinique initial était le plus souvent un stade II (58%) ou III (38% dont 24% de stade IIIA). Avec un suivi médian de 63 mois, le taux de rechute locorégionale à 5 ans était de 9%, dont 5% de rechute locale homolatérale. Les facteurs ayant une corrélation significative avec la rechute locorégionale à 5 ans en analyse multivariée étaient : sur le plan clinique, l'envahissement ganglionnaire initial (cN2-3, HR = 3,2, $p = 0,005$), et sur le plan pathologique, la taille tumorale résiduelle ≥ 2 cm (HR = 3,2, $p = 0,006$), le caractère multifocal de la lésion (HR = 2,3, $p = 0,03$) et l'invasion lympho-vasculaire (HR = 3,1, $p = 0,007$). Concernant la rechute locale homolatérale, seul l'envahissement ganglionnaire initial et la taille tumorale résiduelle restaient significatifs en analyse multivariée.

Les quatre facteurs pronostiques identifiés dans cette dernière étude du MDACC ont été utilisés pour créer un index pronostique, avec un score allant de 0 à 4, chaque point correspondant à la présence de l'un des 4 facteurs. Ce score d'index pronostique a été appliqué dans deux études évaluant le devenir des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice ou mastectomie et radiothérapie.

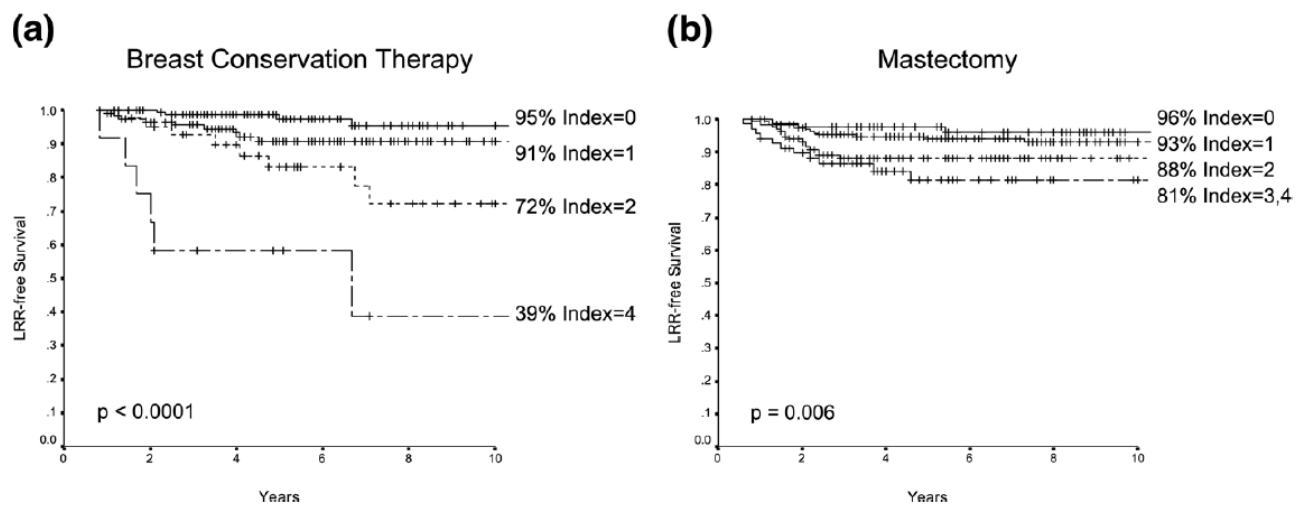
Dans la première, le score était testé à travers une analyse rétrospective d'une cohorte 815 patientes traitées au MDACC entre 1974 et 2000. Une chirurgie conservatrice avait été réalisée chez 331 d'entre elles, les 484 autres patientes ayant donc eu une mastectomie. Le

taux de rechute locorégionale à 10 ans était de 12% après chirurgie conservatrice et de 9% après mastectomie. L'application de l'index pronostique permettait de séparer les patientes en sous-groupes ayant des taux de rechute locorégionale à 10 ans significativement différents (figure 8, Huang et al., 2006).

La deuxième étude a appliqué cet index pronostique chez 551 patientes traitées au MDACC entre 2001 et 2005, par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie (conservatrice chez 224 patientes, mastectomie chez 327 patientes) et radiothérapie adjuvante (Akay et al., 2012). Aucune de ces patientes n'avait été incluse dans l'étude initiale de Chen et al. qui avait permis de développer cet index pronostique. Les taux de rechute locorégionale à 5 ans étaient de 10% après chirurgie conservatrice et de 8% après mastectomie. Tout comme dans l'étude précédente, l'index pronostique permettait de séparer les patientes en sous-groupes ayant des taux de rechute locorégionale à 5 ans significativement différents (figure 9, Akay et al., 2012).

Dans chacune de ces 2 études (Huang et al., 2006, Akay et al., 2012), les taux de rechute locorégionale étaient significativement différents selon le type de chirurgie dans le sous-groupe de score pronostique 3-4, en défaveur de la chirurgie conservatrice. La conclusion des auteurs était alors d'envisager un traitement chirurgical radical chez ce sous-groupe de patientes. Ainsi ce score pronostique, s'il était confirmé dans des études randomisées de plus grande envergure, pourrait être un outil pour adapter le traitement après chimiothérapie néoadjuvante.

Figure 8 : Survie sans rechute locorégionale à 10 ans selon le score d'index pronostique après chimiothérapie néoadjuvante (Huang et al., 2006).

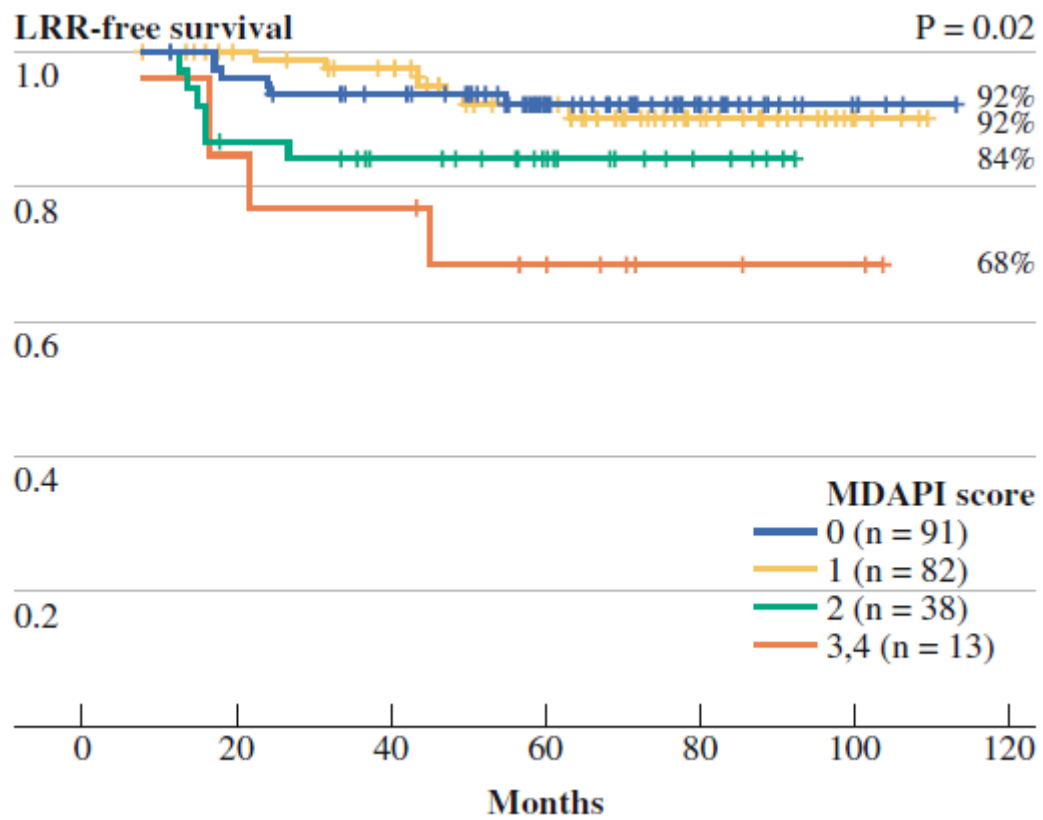


Abréviations : LRR : Locoregional recurrence.

Légende : (a) 331 patientes traitées par chirurgie conservatrice ;

(b) 484 patientes traitées par mastectomie.

Figure 9 : Survie sans rechute locorégionale à 5 ans selon le score d'index pronostique chez 224 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice (Akay et al., 2012).



Abréviations : LRR : local-regional recurrence ; MDAPI : M. D. Anderson Prognostic Index.

De nombreuses autres études rétrospectives ont été depuis réalisées, afin d'identifier d'autres facteurs prédictifs de rechute locorégionale.

L'équipe du MDACC avait aussi cherché à évaluer l'impact de la séquence thérapeutique, à savoir de la place pré ou post-opératoire de la chimiothérapie, dans une analyse rétrospective de 2983 patientes traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante (Mittendorf et al., 2013). Parmi elles, 652 patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Ces patientes présentaient une maladie initialement plus avancée que celles traitées par chimiothérapie adjuvante, une moyenne d'âge plus jeune et des caractéristiques anatomopathologiques plus agressives (notamment plus de haut grade et de tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes). Le taux de rechute locorégionale à 5 et 10 ans était de 7 et 10% respectivement dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante, versus 3 et 6% respectivement dans le groupe chimiothérapie adjuvante. Cette différence de contrôle local était statistiquement significative, sous réserve des différences évoquées ci-dessus entre les 2 groupes, mais lorsque les patientes étaient ajustées sur le stade clinique initial, il n'y avait plus de différence significative de rechute locorégionale entre la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante. En analyse multivariée, réalisée sur les 652 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, on retrouvait en tant que facteurs prédictifs indépendants de rechute locorégionale le stade III clinique initial et les embolies lympho-vasculaires, mais aussi le stade pathologique \geq I, l'absence de récepteurs aux œstrogènes, le grade 3 histologique et les marges de résections chirurgicales positives ou proches ($< 2\text{mm}$) (Mittendorf et al., 2013).

Notons que la chimiothérapie néoadjuvante n'était pas corrélée à la rechute locorégionale dans l'analyse multivariée, permettant aux auteurs de conclure que le contrôle local dépendait du stade initial de la maladie et de ses caractéristiques anatomopathologiques et non de la place de la chimiothérapie par rapport à la chirurgie (Mittendorf et al., 2013).

En 2013, les données de 464 patientes ont été reprises dans une nouvelle analyse rétrospective américaine (Wright and al., 2013). Les patientes avaient un cancer de stade II ou III, voire inflammatoire (14%), traitées entre 1999 et 2009 par chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie et radiothérapie adjuvante, dont 17,5% n'ayant été irradiées qu'au niveau de la paroi thoracique (omission de l'irradiation sus-claviculaire). Après un suivi

médian de 50,5 mois, le taux de rechute locorégionale à 5 ans était de 6%. En analyse univariée, le stade clinique initial, l'envahissement ganglionnaire clinique initial, l'envahissement ganglionnaire pathologique et la taille tumorale résiduelle de plus de 2 cm étaient identifiés comme prédictifs de rechute locorégionale. Notons que l'association d'un envahissement ganglionnaire clinique et pathologique résiduel était aussi un facteur à part entière. D'autres facteurs étaient identifiés dans cette étude, notamment la présentation inflammatoire initiale (cT4d), et le sous-type moléculaire à savoir l'absence de récepteurs aux œstrogènes, l'absence de récepteurs à progestérone et le sous-type triple négatif. En analyse multivariée, le sous-type triple négatif (HR = 8,50), l'envahissement ganglionnaire pathologique ypN+ (HR = 10,23) et l'absence d'irradiation sus-claviculaire (HR = 3,39) étaient retenus comme significativement corrélés au taux de rechute locorégionale (Wright et al., 2013).

D'autres études se sont attachées à démontrer l'impact du sous-type moléculaire sur la rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante.

L'équipe du MDACC a publié en 2012 une analyse rétrospective de 595 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie conservatrice entre 1997 et 2005. Notons qu'aucune des patientes ayant une surexpression d'HER2 n'avait reçu de trastuzumab en néoadjuvant, le traitement n'étant pas réalisé en routine à cette époque. Les patientes avaient été classées en 4 sous-types moléculaires selon la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux (RH) et de surexpression de HER2 : RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+, RH-/HER2-. La survie sans rechute locorégionale à 5 ans était de 97%, 95,9%, 86,5% et 89,5% respectivement ($p = 0,001$). En analyse multivariée, les sous-types HER2+ avec récepteurs hormonaux négatifs (RH-/HER+) et triple négatif (RH-/HER-) étaient corrélés significativement à la rechute locorégionale. Les autres facteurs retenus étaient l'envahissement ganglionnaire pathologique de 4 ganglions et plus et la réponse complète pathologique, qui était associée à une meilleure survie sans rechute locorégionale (Caudle et al., 2012).

Une étude similaire a été publiée en 2016 par la même équipe, reprenant les données de 751 patientes traitées de 2005 à 2012 par chimiothérapie néoadjuvante, avec trastuzumab pour les patientes HER2+, chirurgie conservatrice et radiothérapie adjuvante (Swisher et al.,

2016). Après un suivi médian de 4,6 ans, la survie sans rechute locorégionale à 5 ans n'était pas significativement différente dans cette étude, contrairement aux résultats obtenus par Caudle et al., avec une survie de 97,2%, 96,1%, 94,4% et 93,4% dans les sous-types RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ et RH-/HER2- respectivement (p=0,44). En analyse multivariée, seul le sous-type triple négatif (RH-/HER2-) était retrouvé significativement associé à la rechute locorégionale et non plus le sous-type RH-/HER2+. Ceci peut s'expliquer par l'ajout du trastuzumab qui a probablement permis, en comparaison aux résultats obtenus par Caudle et al., d'obtenir un taux de RCH bien supérieur chez les patientes HER2+ (taux de RCH de 45,7% et 72,4% chez les patientes RH+/HER2+ et RH-/HER2+ respectivement dans cette étude, versus 18% et 36% respectivement dans l'étude de Caudle et al.) (Swisher et al., 2016, Caudle et al., 2012). Les autres facteurs identifiés en analyse multivariée étaient le stade clinique initial III et l'absence de RCH.

Une étude rétrospective coréenne publiée récemment rejoint ces résultats. Cette analyse reprend les données de 335 patientes ayant un cancer de stade II ou III et traitées par chimiothérapie néoadjuvante et traitement conservateur. Les sous-types moléculaires définis prenaient en compte le traitement par trastuzumab : luminal A (RH+/HER2-/Ki67 < 15%), luminal B1 (RH+/HER2-/Ki67 ≥ 15%), luminal B2 (RH+/HER2+), HER2 sans traitement par trastuzumab (HER2(T-)), HER2 avec trastuzumab (HER2(T+)), et triple négatif (RH-/HER2). Les sous-types HER2(T-) et triple négatif avaient des taux de survie sans rechute locorégionale à 5 ans moindres, évalués à 78,3% et 79,6% respectivement, versus plus de 90% pour les autres sous-types moléculaires notamment le sous-type HER2(T+) (92,9%). Ces deux sous-types étaient les seuls significativement prédictifs d'un moins bon contrôle local en analyse multivariée. La RCH était un facteur prédictif positif (Jwa et al., 2016).

L'analyse rétrospective compilée des deux études du NSABP B-18 et B-27, publiée en 2012, est l'étude de la plus grande envergure parue à ce jour dans la recherche de facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante (Mamounas et al., 2012). En plus d'identifier, avec plus de puissance, des facteurs prédictifs, elle a apporté une information très utile sur les taux et modalités de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante.

L'essai NSABP B-18 comparait la chimiothérapie par doxorubicine – cyclophosphamide en situation néoadjuvante versus adjuvante (Wolmark et al., 2001), tandis que l'essai NSABP B-27 évaluait, après réalisation de 4 cycles de doxorubicine – cyclophosphamide en néoadjuvant, l'efficacité de l'ajout de 4 cycles de taxotère en néoadjuvant ou adjuvant (Bear et al., 2006). Mamounas et al. ont rassemblé les données de 3088 patientes issues de ces deux études, ayant été traitées pour un cancer du sein localement avancé (cT1-3 cN0-1), par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie. La radiothérapie adjuvante n'ayant, à l'époque de ces essais, pas encore fait la preuve de son bénéfice en survie, aucune irradiation adjuvante n'avait été réalisée dans ces études, en dehors de l'irradiation de la glande mammaire résiduelle en cas de chirurgie conservatrice. Le suivi médian pour l'ensemble de ces patientes était de 11,75 ans.

L'incidence cumulée à 10 ans des rechutes locorégionales était de 11.1% dans l'ensemble de la population, 12.6% pour les patientes traitées par mastectomie et 10.3% pour les patientes traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie de la glande mammaire. Les facteurs prédictifs indépendants identifiés en analyse multivariée relevaient de la réponse anatomopathologique après chimiothérapie, mais aussi des caractéristiques cliniques initiales de la tumeur et de la patiente.

Ces facteurs étaient différents selon le type de chirurgie : si l'envahissement ganglionnaire clinique initial (cN) et la réponse histologique à la chimiothérapie, à savoir l'envahissement ganglionnaire pathologique (ypN) et la réponse tumorale intra-mammaire (absence de RCH), étaient retrouvés dans les deux cas, l'âge (< 50 ans) n'était significatif qu'après chirurgie conservatrice et la taille tumorale initiale (cT > 5cm) uniquement après mastectomie (tableau 6, Mamounas et al., 2012).

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs indépendamment prédictifs de rechute locorégionale à 10 ans, selon le type de chirurgie (mastectomie ou chirurgie conservatrice) après chimiothérapie néoadjuvante (Mamounas et al., 2012)

Table 3. Multivariate Analysis of Independent Predictors of 10-Year LRR According to Type of Surgery					
Variable	No. of Patients	LRR Events	HR	95% CI	P
Patients treated with mastectomy*					
Clinical tumor size > 5 v ≤ 5 cm†	1,071	131	1.58	1.12 to 2.23	.0095
Clinical nodal status cN(+) v cN(-)†			1.53	1.08 to 2.18	.017
Nodal/breast pathologic status					< .001
ypN(-)/no breast pCR v ypN(-)/breast pCR†			2.21	0.77 to 6.30	
ypN(+) v ypN(-)/breast pCR†			4.48	1.64 to 12.21	
Patients treated with lumpectomy plus breast XRT*					
Age ≥ 50 v < 50 years†	1,890	189	0.71	0.53 to 0.96	.025
Clinical nodal status cN(+) v cN(-)†			1.70	1.26 to 2.31	< .001
Nodal/breast pathologic status					< .001
ypN(-)/no breast pCR v ypN(-)/breast pCR†			1.44	0.90 to 2.33	
ypN(+) v ypN(-)/breast pCR†			2.25	1.41 to 3.59	

Abbreviations: HR, hazard ratio; LRR, locoregional recurrence; pCR, pathologic complete response; XRT, external radiation therapy.
 *Includes only patients for whom all covariates are known.
 †Category used as baseline for comparison of risk.

Abréviations : LRR : Locoregional recurrence ; HR : Hazard ratio ; pCR : pathologic complete response ; XRT : external radiation therapy.

Les auteurs ont ensuite analysé plus précisément les modalités de rechute, locale ou régionale, au sein de sous-groupes de patientes établis en fonction de leur chirurgie et de la présence des autres facteurs de risques identifiés.

- Après tumorectomie (et radiothérapie du sein seul) (figure 10, Mamounas et al., 2012)), les plus forts taux de rechute locorégionale étaient observés chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire pathologique (ypN+), d'autant plus s'il existait aussi un envahissement ganglionnaire clinique initial (cN+) ; l'incidence cumulée à 10 ans des patientes cN+ ypN+ était de 14,7% chez les femmes de 50 ans et plus et 22,3% chez les patientes de moins de 50 ans. Les plus faibles taux de rechute locorégionale étaient observés chez les patientes en RCH intra-mammaire et ganglionnaire, avec des taux inférieurs à 10%, et ce quel que soit l'âge et le statut ganglionnaire initial.

Les rechutes observées étaient principalement locales, avec une incidence cumulée entre 5,2 et 8,7% chez les patientes de 50 ans et plus et entre 6,9 et 13,6% chez les patientes de moins de 50 ans. L'obtention ou non d'une RCH intra-mammaire n'influçait pas significativement le taux de récurrence locale chez ces patientes, de même que l'envahissement ganglionnaire initial clinique. Par contre, chez les patientes de moins de 50 ans, la présence d'un envahissement ganglionnaire pathologique majorait les taux de rechute dans le sein traité, surtout s'il était présent cliniquement initialement (cN+ ypN+).

De faibles taux de rechute régionale (ganglionnaire) étaient observés en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire pathologique (ypN-) et ce, même chez les patientes cN+ ypN- (0% chez les patientes \geq 50 ans, maximum 2,4% chez les patientes < 50 ans). Ces taux restaient faibles en cas d'atteinte ganglionnaire pathologique sans envahissement clinique initial (cN- ypN+) (0,5% et 2,3% chez les patientes \geq 50 ans et < 50 ans respectivement). Ces résultats alimentent la question de l'intérêt réel d'une irradiation ganglionnaire en cas d'atteinte ganglionnaire clinique initiale après obtention d'une réponse complète par la chimiothérapie adjuvante, question à laquelle l'essai randomisé NSABP B-51 / RTOG 1304, actuellement en cours d'inclusion, tentera de répondre (ClinicalTrials.gov, NCT01872975).

- Après mastectomie (sans radiothérapie adjuvante) (figure 11, Mamounas et al., 2012), tout comme après traitement conservateur, les plus forts taux de rechute locorégionale étaient retrouvés chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire pathologique,

d'autant plus s'il existait déjà une atteinte clinique initiale (cN+ ypN+) ; l'incidence cumulée à 10 ans était alors mesurée à 17% en cas de lésion \leq 5 cm initialement et à 22,4% en cas de lésion $>$ 5 cm. Là aussi, les taux de rechute locorégionale ne dépassaient pas les 10% à 10 ans en cas de RCH mammaire et ganglionnaire, quelles que soient la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire clinique initiales.

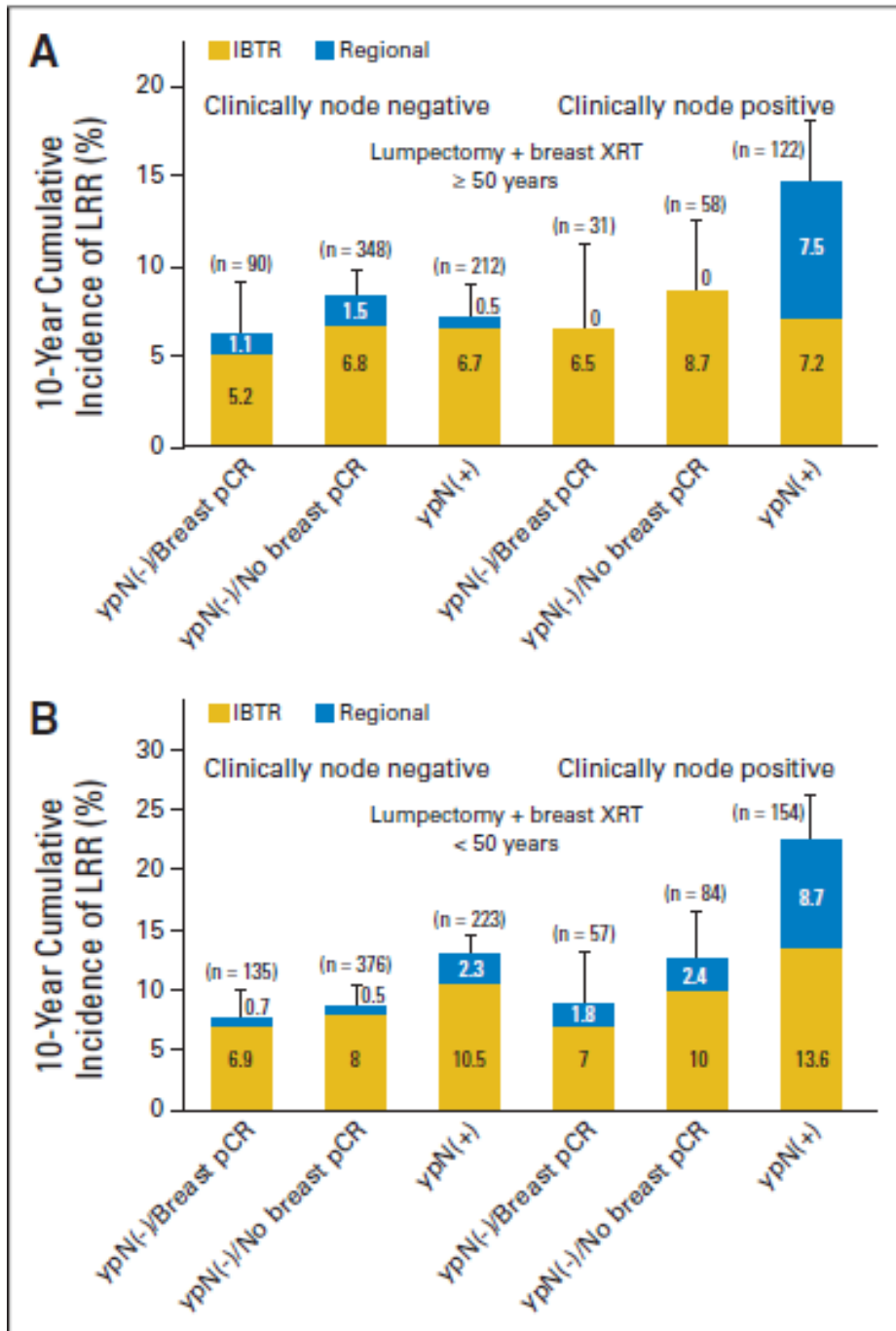
Le risque de rechute locale (pariétale) après mastectomie semblait d'avantage lié à la RCH intra-mammaire qu'après tumorectomie, surtout pour les lésions de plus de 5 cm et en cas d'atteinte ganglionnaire initiale, avec un taux allant de 0 à 10,6% en cas de tumeur \leq 5 cm et de 0 à 17,6% en cas de tumeur $>$ 5 cm. La présence d'une atteinte ganglionnaire pathologique après chimiothérapie majorait significativement les taux de rechute pariétale.

Bien qu'un peu plus élevés qu'après tumorectomie, les taux de rechute régionale ganglionnaire restaient faibles, surtout en l'absence d'atteinte clinique initiale, et ce même chez les patientes ayant finalement une atteinte ganglionnaire pathologique (cN- ypN+). En cas d'atteinte clinique initiale sans atteinte pathologique résiduelle, les taux de rechute régionale variaient de 0 à 8,1%, avec des résultats plus hétérogènes en raison d'effectifs moindres dans ces sous-groupes.

Finalement, les taux les plus élevés de rechute locorégionale étaient observés pour les patientes ypN+, d'autant plus en cas d'atteinte initiale clinique (cN+ ypN+) et ce quel que soit le type de chirurgie pratiquée. Les auteurs ont réalisé une analyse en sous-groupes selon le nombre de ganglions atteints, soit de 1 à 3 ganglions ou 4 ganglions et plus. Si les taux de rechute locorégionale étaient supérieurs en cas d'atteinte de 4 ganglions et plus, ils restaient cependant tous au-delà de 10% lorsque seulement 1 à 3 ganglions étaient atteints, sauf pour le sous-groupe de patientes de plus de 50 ans, sans atteinte ganglionnaire initiale clinique, traitées par tumorectomie (taux de rechute locorégionale à 10 ans avec 1 à 3 ganglions pathologiquement envahis de 5,9%, Mamounas et al., 2012, appendix online). Ces résultats plaident en faveur d'une irradiation ganglionnaire adjuvante en cas d'envahissement ganglionnaire pathologique après chimiothérapie néoadjuvante et ce dès l'atteinte d'un seul ganglion.

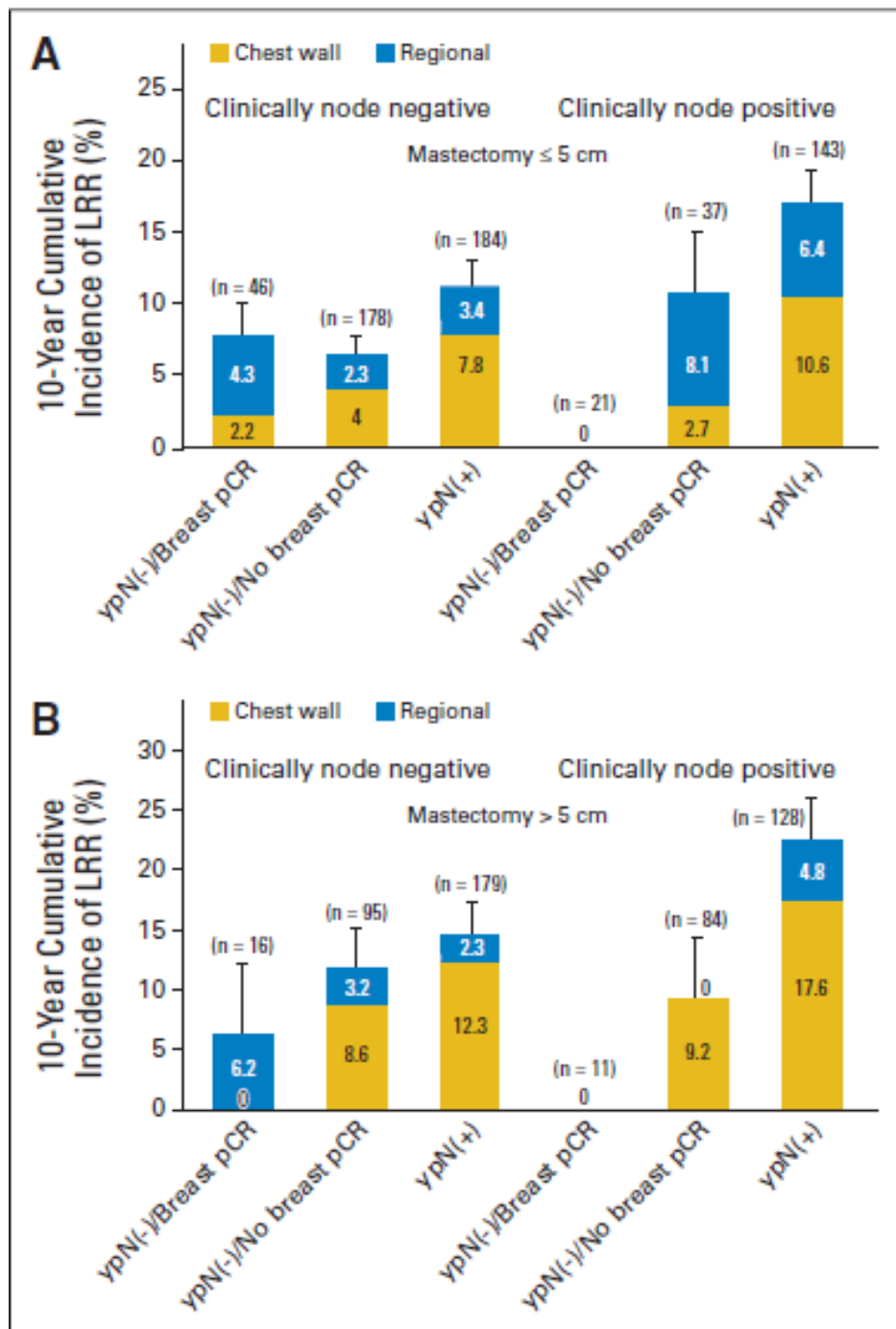
A partir de l'ensemble de ces données, les auteurs ont créé un nomogramme permettant d'estimer la probabilité de rechute locorégionale à 10 ans en fonction du type de chirurgie réalisée et en fonction des autres facteurs prédictifs identifiés en analyse multivariée (figure 12, Mamounas et al., 2012).

Figure 10 : Incidence cumulée des rechutes locorégionales à 10 ans, chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice et radiothérapie de la glande mammaire, selon leur âge et la présence des autres facteurs prédictifs identifiés en analyse multivariée. (A) âge ≥ 50 ans, (B) âge < 50 ans (Mamounas et al., 2012).



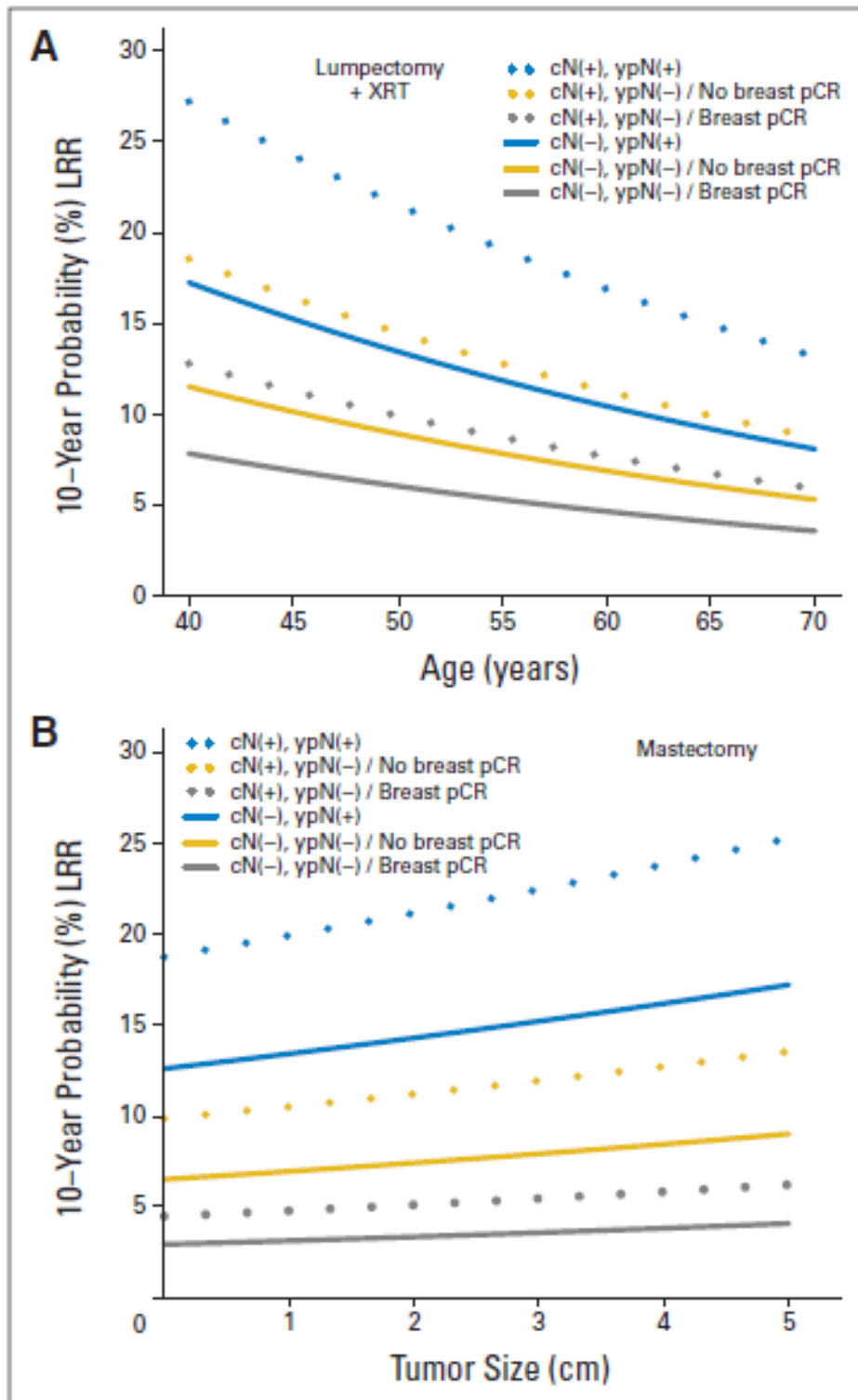
Abréviations : IBTR : Ipsilateral breast tumor recurrence ; LRR : Locoregional recurrence ; pCR : pathologic complete response ; XRT : external radiation therapy.

Figure 11 : Incidence cumulée des rechutes locorégionales à 10 ans, chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et mastectomie, selon la taille tumorale initiale et la présence des autres facteurs prédictifs identifiés en analyse multivariée. (A) Taille tumorale initiale ($cT \leq 5$ cm), (B) $cT > 5$ cm (Mamounas et al., 2012).



Abréviations : IBRT : Ipsilateral breast tumor recurrence ; LRR : Locoregional recurrence ; pCR : pathologic complete response ; XRT : external radiation therapy.

Figure 12 : Nomogramme estimant la probabilité de rechute locorégionale à 10 ans après traitement d'un cancer du sein par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie (A) conservatrice ou (B) de type mastectomie (Mamounas et al., 2012).



Abréviations : LRR : Locoregional recurrence ; pCR : pathologic complete response ; XRT : external radiation therapy.

L'étude du NSABP a le mérite de valider de façon plus robuste les facteurs prédictifs à la fois cliniques et anatomopathologiques qui avaient été identifiés dans de précédentes études, comme nous l'avons développé plus haut.

Elle a cependant été critiquée sur plusieurs points : les patientes étudiées présentaient essentiellement des cancers de stade peu avancé (cT1-2), avec une atteinte ganglionnaire initiale (cN1) chez seulement 30% des patientes. Cette atteinte ganglionnaire clinique n'était d'ailleurs pas confirmée histologiquement. Par ailleurs, les taux de RCH étaient faibles en comparaison à ceux retrouvés dans la littérature. Enfin, l'estimation du taux de rechute locorégionale n'est pas aisée : une rechute ganglionnaire sus-claviculaire, ou à fortiori mammaire interne, ne peut parfois être décelée qu'à l'aide d'une imagerie de type scanner ou TEP scanner, imagerie qui n'est pas réalisée systématiquement dans le suivi des cancers du sein, cette remarque étant valable pour l'ensemble des études susmentionnées.

Par ailleurs, d'autres facteurs prédictifs potentiels ont été identifiés dans les études rétrospectives précédemment exposées, mais n'ont pas été étudiés dans l'étude du NSABP : les sous-types moléculaires, le grade histologique, la présence d'emboles lympho-vasculaires, les marges de résection et les traitements adjuvants administrés (hormonothérapie, trastuzumab, radiothérapie). Le tableau 7 résume les facteurs prédictifs identifiés dans les différentes études suscitées.

Le but de notre étude sera en premier lieu, à partir d'une population de patientes issues de l'étude EORTC 10994/BIG 1-00 (Bonnet et al., 2011) ayant un cancer du sein localement avancé, traitées plus récemment et ayant en l'occurrence eu accès au trastuzumab, d'évaluer les modalités de rechute locorégionale de ces patientes. Nous chercherons ensuite à identifier des facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante, pour réévaluer les facteurs déjà repérés dans l'étude du NSABP et mettre en évidence d'autres facteurs, en se basant sur la littérature des études rétrospectives susmentionnées (tableau 7).

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des différents facteurs prédictifs identifiés dans les études rétrospectives citées.

Etudes	Patientes		Suivi médian	Rechutes locorégionales		Facteurs prédictifs	Commentaires	
	N	Caractéristiques		Traitement	Nombre événements			Taux de RLR (%)
Buchholz et al., 2002 (MDACC)	150	Stades II (43%), III (48%), IV (7%)	Chimiothérapie néoadjuvante + mastectomie Pas de RT adjuvante	4.1 ans	35 RLR 23 RLR en tant que 1 ^{er} événement	27% à 5 ans 27% à 10 ans	Stade clinique initial ≥ IIIb (HR = 4.5) ypN+ ≥ 4 ganglions (HR = 2.7) Absence de tamoxifène (HR = 3.9)	+ Données d'études prospectives - Suivi court - Population faible
Garg et al., 2004 (MDACC)	132	Stade I (5%), II (95%)	Chimiothérapie néoadjuvante + mastectomie Pas de radiothérapie adjuvante	3.8 ans	10 RLR 9 RLR en tant que 1 ^{er} événement	10% à 5 ans	cT3 ypN+ ≥ 4 ganglions Absence de tamoxifène Age ≤ 40 ans	+ Données d'études prospectives - Pas d'analyse multivariée (comparaison de taux estimés de RLR) - Suivi court - Population faible
Chen et al., 2004 (MDACC)	340	Stade II (58%), III (38%)	Chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice, RT (sein + boost +/- ganglions)	5.3 ans	29 RLR 17 RLR en tant que 1 ^{er} événement	9% à 5 ans	cN2-3 (HR = 3.2) ypT ≥ 20mm (HR = 3.2) Lésion multifocale (HR = 2.3) Emboles lympho-vasculaires (HR = 3.1)	+ Données d'études prospectives + Création d'un index pronostique, testé dans 2 études

Huang et al., 2005 (MDACC)	542	Stade II (17%), III (73%), IV (10%)	Chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie, radiothérapie (paroi + ganglions SC et CMI)	5.8 ans	50 RLR 22 RLR en tant que 1 ^{er} événement	9% à 5 ans 11% à 10 ans	Envahissement cutané ou du mamelon (HR = 2.8) ADP sus-claviculaire (HR = 2.7) Absence de tamoxifène (HR = 2.7) Rupture capsulaire (HR = 2.1) RE- (HR = 2.1)	+ Données d'études prospectives + Suivi plus long et population plus importante
Mittendorf et al., 2013 (MDACC)	652	Stade I (7%), II (69%), III (24%)	Chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice, radiothérapie (sein + boost +/- ganglions)	7.2 ans	54 RLR	7% à 5 ans 10% à 10 ans	Stade clinique initial III (HR = 1.97) RE- (HR = 2.00) Grade 3 (HR = 3.39) Emboles L-V (HR = 2.30) Marges chirurgicales R1 (HR = 3.04) Stade pathologique ≥ I (HR = 2.73)	+ Pas d'augmentation du risque de RLR avec la chimiothérapie néoadjuvante quand ajustement sur le stade initial + Database prospective
Wright et al., 2013	464	Stade II (29%), III (71%), cT4d (14%)	Chimiothérapie néoadjuvante, mastectomie, radiothérapie (paroi +/- ganglions SC)	4.2 ans	25 RLR 12 RLR en tant que 1 ^{er} événement	6% à 5 ans	ypN+ (HR = 10.23) Sous-type triple négatif (HR = 8.50) Absence d'irradiation sus-/sous-claviculaire (HR = 3.39)	+ Irradiation ganglionnaire adjuvante retenue comme facteur prédictif de RLR (si omise) - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux

Caudle et al., 2012 (MDACC)	595	Stade II (69-76%), III (16-25%)	Chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie conservatrice, Radiothérapie (sein + boost, +/- ganglions)	5.3 ans	35 RLR	6.2% à 5 ans	Sous-type RH-/HER2- (triple négatif) (HR = 5.7) Sous-type RH-/HER2+ (HR = 5.7) ypN+ ≥ 4 ganglions (HR = 2.9) RCH (HR = 0.22)	+ Database prospective + RCH facteur protecteur - Pas de traitement par trastuzumab
Swisher et al., 2016 (MDACC)	751	Stade II (72-84%), III (15-26%)	Chimiothérapie néoadjuvante + trastuzumab si HER2+, chirurgie conservatrice, radiothérapie (sein + boost +/- ganglions)	4.6 ans	-	4,6% à 5 ans	Sous-type RH-/HER2- (triple négatif) (HR = 2.2) Stade clinique initial III (HR = 3.7) Absence de RCH (HR = 8.9)	+ Faible taux de RLR + Apport du Trastuzumab pour sous-types HER2+ + RCH facteur protecteur - Analyse rétrospective sur dossiers médicaux
Jwa et al., 2016	335	Stade II (28-58%), III (42-71%)	Chimiothérapie néoadjuvante + trastuzumab si HER2+, chirurgie conservatrice, radiothérapie (sein + boost +/- ganglions)	7.2 ans	37 RLR	11% à 5 ans	Sous-type RH-/HER2- (triple négatif) (HR = 8,1) Sous-type RH-/HER2+ sans trastuzumab (HR = 7.6) cT3-4 (HR = 5.0)	+ Database prospective + Suivi long + Apport du trastuzumab

Mamounas et al., 2012	3088	cT1-2N0 (~54%) cT1-2N1 (~21%) cT3N0 (~16%) cT3N1 (~9%)	Chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie (mastectomie / conservatrice avec radiothérapie adjuvante du sein). Pas de radiothérapie paroi ni ganglions.	11.8 ans	356 RLR en tant que 1 ^{er} événement	11,1% à 10 ans	- Après mastectomie : cT > 5cm (HR = 1.58) cN+ (HR = 1.53) ypT+ (HR = 2.21) ypN+ (HR = 4.48) - Après chirurgie conservatrice : Age ≥ 50 ans (HR = 0.71) cN+ (HR = 1.70) ypT+ (HR = 1.44) ypN+ (HR = 2.25)	+ Population importante + Information sur taux de RLR sans radiothérapie adjuvante + Données d'études prospectives - Pas d'information sur sous-types moléculaires - Place des traitements adjuvants (trastuzumab, radiothérapie, hormonothérapie)
------------------------------	------	---	---	----------	---	----------------	---	--

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; L-V : Lympo-vasculaires ; MDACC : M. D. Anderson Cancer Center ; N : nombre de patientes ; RE : récepteurs aux œstrogènes ; RLR : Rechute LocoRégionale.

II. TRAVAIL ORIGINAL

1. Introduction

Le traitement standard des cancers du sein de gros volume ou localement avancés consiste en une chimiothérapie première suivie d'une exérèse chirurgicale puis, dans la grande majorité des cas, d'une radiothérapie. Dans cette situation, les indications de radiothérapie adjuvante sont calquées sur les indications standards d'irradiation après chirurgie première. Cette extrapolation n'est pas optimale car elle ne prend pas en compte la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie néoadjuvante, tant dans sa localisation mammaire primitive que dans son extension ganglionnaire. En effet, une disparition complète de la tumeur, appelée réponse complète histologique (RCH), peut être obtenue jusque dans 50% des cas dans certains sous-types histologiques.

En cas de RCH, on peut alors s'interroger sur la pertinence réelle de la radiothérapie, avec l'idée sous-jacente de pouvoir épargner l'irradiation adjuvante à certaines de nos patientes. L'identification de sous-groupes de patientes ayant un faible risque de rechute locorégionale (RLR) après chimiothérapie néoadjuvante semble un préalable indispensable avant de développer des études de désescalade thérapeutique.

Plusieurs études rétrospectives ont cherché à identifier des facteurs prédictifs de RLR (Buchholz et al. 2002, Garg et al., 2004, Chen et al., 2004, Huang et al., 2005, Mittendorf et al., 2013, Wright et al., 2013, Caudle et al., 2012, Swisher et al., 2016, Jwa et al., 2016). Certains facteurs cliniques ont été isolés, tels que l'âge et le stade clinique initial, de même que des facteurs histologiques liés à la réponse tumorale.

Une étude utilisant les données de deux essais prospectifs du groupe NSABP a été réalisée (Mamounas et al., 2012 ; NSABP B-18, Wolmark et al. 2001 ; NSABP B-27, Bear et al., 2006). Dans cette étude, à partir des données de plus de 3000 patientes, plusieurs facteurs prédictifs de RLR à 10 ans ont été identifiés : l'âge < 50 ans (uniquement après chirurgie conservatrice), la taille tumorale initiale > 5 cm (uniquement après mastectomie), l'envahissement ganglionnaire clinique initial (cN+), la persistance d'une tumeur intra-

mammaire (ypT+) et la présence d'une atteinte ganglionnaire pathologique (ypN+) après chimiothérapie première (Mamounas et al., 2012).

Afin d'apporter notre contribution à cette question, nous avons réalisé une analyse à la recherche de facteurs prédictifs de RLR en utilisant les données des patientes de l'essai de phase III EORTC 10994-BIG 1-00. Cette étude avait pour objectif de tester de façon prospective l'hypothèse de la résistance des tumeurs ayant une mutation TP53 aux anthracyclines et de leur sensibilité aux taxanes. Cette hypothèse n'a pas été confirmée (Bonnetfoi et al., 2011).

En ce qui concerne la recherche de facteurs prédictifs de RLR, l'essai de l'EORTC présente au minimum deux avantages par rapport à l'étude du NSABP susmentionnée (Mamounas et al., 2012).

Tout d'abord, les patientes ont été traitées plus récemment que celles incluses dans les deux essais du NSABP, avec un certain nombre de conséquences thérapeutiques. Les indications de radiothérapie étaient plus larges dans l'essai EORTC, faisant l'objet de recommandations strictes dans le protocole de l'étude (voir annexe 3).

Concernant l'hormonothérapie adjuvante, les pratiques se sont affinées depuis les essais du NSABP : dans l'essai NSABP B-18, seules les patientes âgées de plus de 50 ans recevaient du tamoxifène en adjuvant, et dans l'essai NSABP B-27, toutes les patientes ont été traitées par tamoxifène débuté en concomitance à la chimiothérapie soit en néoadjuvant, sans tenir compte du statut des RH. Dans l'essai EORTC, les patientes ayant un cancer RH positif ont reçu un traitement par tamoxifène ou par anti-aromatases pour les patientes ménopausées. Enfin, certaines patientes ayant un cancer Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2) positif ont pu bénéficier, dans l'essai EORTC, d'un traitement par trastuzumab en adjuvant.

Le deuxième avantage de cet essai est la disponibilité du statut des récepteurs hormonaux (RH) et de l'oncogène HER2 des tumeurs. Dans les essais du NSABP, le diagnostic étant souvent fait par cytoponction, le statut des RH n'était évalué que sur la pièce opératoire et de ce fait non disponible en cas de RCH. Le statut d'HER2 n'était pas recherché, ces essais ayant eu lieu avant l'ère du trastuzumab.

Le but de notre étude est, d'une part, d'évaluer le taux et les types de RLR après chimiothérapie néoadjuvante et d'autre part, d'identifier des facteurs prédictifs de RLR, au sein d'une population de patientes atteintes d'un cancer localement avancé ou de gros volume.

2. Matériel et méthodes :

2.1. Population et traitements

Les patientes éligibles dans l'étude EORTC 10994/BIG 1-00 étaient âgées de moins de 71 ans, présentaient un carcinome mammaire invasif prouvé histologiquement et étaient capables de recevoir un traitement par chimiothérapie (WHO Performans Status 0 ou 1, fonction rénale normale, bilans hépatique, cardiaque et hématologique normaux). Elles ne devaient présenter aucun antécédent de cancer ou de maladie non contrôlée, n'avoir eu aucun traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie et ne pas être en cours de grossesse ou d'allaitement. Les patientes devaient être atteintes d'un cancer :

- soit de grand volume (cT2-3) restant opérable,
- soit localement avancé (cT4a,b,c quel que soit l'envahissement ganglionnaire ou avec un envahissement ganglionnaire clinique classé cN2 ou cN3 quelle que soit la taille tumorale),
- soit inflammatoire (cT4d).

Chaque patiente avait signé, avant l'inclusion, un consentement écrit éclairé pour la participation à l'essai et l'utilisation des échantillons de leur tumeur.

Au total, 1856 patientes ont été incluses et randomisées, selon un ratio 1:1, dans deux bras de chimiothérapie néoadjuvante :

- un bras expérimental avec taxanes, dans lequel les patientes recevaient 3 cycles de docetaxel à la dose de 100 mg/m² tous les 21 jours, puis 3 cycles d'épirubicine (90 mg/m²) associé à du docetaxel (75mg/m²) tous les 21 jours (schéma appelé T-ET).
- un bras standard à base d'anthracyclines sans taxanes, dans lequel étaient administrés 6 cycles de FEC100 (fluorouracile 500 mg/m², épirubicine 100 mg/m² et cyclophosphamide 500 mg/m²) tous les 21 jours ou 6 cycles de « FEC adapté » tous les 21 jours pour les patientes du groupe de recherche suédois tel que précisé dans la publication de l'étude (Bonnefoi et al., 2011).

Les patientes étaient ensuite traitées par chirurgie, conservatrice ou de type mastectomie, le choix étant laissé à l'investigateur selon les pratiques de chaque centre, en respectant les

recommandations données dans le protocole de l'étude. De la même façon, le protocole détaillait les recommandations pour la radiothérapie adjuvante (annexe 3) :

- Irradiation du sein en cas de chirurgie conservatrice,
- Irradiation de la paroi : recommandée pour les cancers localement avancés ou inflammatoires, décision laissée à la discrétion du radiothérapeute pour les cancers « larges opérables »,
- Irradiation des aires ganglionnaires sus/sous-claviculaires recommandée pour l'ensemble des patientes incluses,
- Irradiation de la chaîne mammaire interne optionnelle, à condition de ne pas compromettre l'homogénéité de l'irradiation délivrée au sein ou à la paroi, et de respecter les contraintes de doses au cœur et aux poumons.

Les patientes ayant une tumeur exprimant des récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone devaient recevoir un traitement adjuvant par Tamoxifène pendant 5 ans. L'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase était autorisée, conformément aux recommandations locales ou régionales de chaque centre.

En cas de tumeur surexprimant HER2, les patientes étaient autorisées à participer aux essais testant le trastuzumab, puis à le recevoir dans le cadre de leur traitement adjuvant dès lors que ce médicament a été enregistré dans cette indication. Aucune patiente n'a reçu de trastuzumab en néoadjuvant.

Toutes les patientes incluses dans l'étude EORTC, soit 1856 patientes, étaient éligibles.

En plus de critères d'éligibilité de l'étude princeps sus-cités, nous avons ajouté les critères suivants pour cette étude ancillaire :

- patientes ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie adjuvante,
- patientes ayant eu une chirurgie,
- patientes n'ayant pas été traitées par radiothérapie avant la chirurgie,
- patientes n'ayant pas présenté de progression avant la chirurgie,
- patientes n'ayant pas de tumeur inflammatoire (cT4d).

2.2. Objectifs et critères d'évaluation

L'objectif principal était d'identifier des facteurs prédictifs de rechute locorégionale, en tant que premier événement, après chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis radiothérapie.

Les objectifs secondaires étaient la description des taux de ces rechutes et leurs sites.

Pour note, dans l'étude EORTC 10994/BIG 1-00, le suivi des patientes était poursuivi jusqu'à la survenue d'un 2ème événement, que ce soit une deuxième rechute locorégionale, une rechute distale ou jusqu'à la survenue d'un second cancer. Toutes les patientes ont été suivies pour les données de survie globale. Cette dernière ne sera pas étudiée dans cette analyse, dans l'attente de l'actualisation des données à long terme prévue en 2017.

Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à la rechute locorégionale, défini comme l'intervalle de temps, en jours, entre la date de la chirurgie et la date de la rechute locorégionale. La rechute locorégionale était définie comme une rechute locale ou régionale en tant que premier événement, c'est-à-dire en l'absence de risque concurrent. La rechute locale était définie par une récurrence dans le sein traité ou sur la paroi après mastectomie. La rechute régionale était une rechute ganglionnaire sus/sous-claviculaire, axillaire ou mammaire interne homolatérale. Etaient considérés comme risques concurrents :

- la présence d'une rechute métastatique, préalable ou simultanée (dans les 2 mois selon les définitions du STEEP system (Hudis et al., 2007)) à la rechute locorégionale
- la survenue d'un second cancer primitif (mammaire ou autre), préalable ou simultanée
- ou le décès préalable à la rechute locorégionale.

Les patientes n'ayant présenté aucun événement ou risque concurrent pendant leur suivi ont été censurées à la date de leur dernière consultation de surveillance.

Les facteurs considérés comme facteurs prédictifs potentiels et évalués pour notre analyse étaient les suivants :

- Age au diagnostic : ≤ 40 ans, 41 à 50 ans, 51 à 70 ans
- Taille tumorale clinique au diagnostic : cT1-2, cT3, cT4
- Statut ganglionnaire clinique au diagnostic : cN0, cN1, cN2-3
- Type de chirurgie : conservatrice par tumorectomie/quadrantectomie ou mastectomie
- Type histologique : lobulaire, canalaire ou autre/non connu
- Marges chirurgicales : R0, R1 (voir ci-dessous)
- Sous-types moléculaires et traitement par trastuzumab adjuvant (voir ci-dessous)
- Réponse histologique après chimiothérapie (voir ci-dessous).

- **Marges chirurgicales**

Les marges chirurgicales étaient considérées négatives (R0) en l'absence de cellules carcinomateuses invasives ou in situ au niveau des berges encrées. Dans le cas inverse, les marges étaient définies positives (R1).

- **Sous-types moléculaires et traitement par trastuzumab adjuvant :**

L'évaluation de l'index de prolifération Ki67, utilisé dans la classification simplifiée du consensus de St Gallen 2011, n'était pas disponible à partir des données des fiches de recueil de données de l'étude EORTC 10994/BIG 1-00. Comme proposé lors de cette même réunion de consensus, nous avons remplacé le Ki67 par le grade histologique, avec grade 1-2 pour les tumeurs lumineuses A et grade 3 pour les tumeurs lumineuses B (tableau 1) (Goldhirsch et al., 2011).

Le statut HER2 était considéré positif en cas de résultats 3+ à l'immunohistochimie (IHC) et/ou d'amplification par FISH.

Du fait du nombre relativement peu important d'événements dans les sous-groupes HER2+ luminal et HER2+ non luminal, nous avons fusionné ces deux sous-groupes en un seul sous-groupe HER2+. Par ailleurs, le trastuzumab a été introduit en tant que traitement adjuvant de référence chez les patientes avec un cancer du sein HER2+, pendant la période

d'inclusion de cet essai, comme précisé précédemment. Nous avons donc décidé d'inclure cette information dans l'analyse des facteurs prédictifs potentiels. Il existe une corrélation évidente entre le traitement par trastuzumab et le sous-type moléculaire HER2+. En conséquence, plutôt que d'évaluer de façon isolée ou indépendante le traitement par trastuzumab en tant que facteur prédictif potentiel de RLR, nous avons créé 2 sous-groupes : « patientes HER2+ traitées par trastuzumab » et « patientes HER2+ non traitées par trastuzumab ». Les différents sous-types moléculaires, incluant le traitement par trastuzumab adjuvant, ont été définis tels que présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Un sous-groupe « sous-type moléculaire non défini » a été créé pour les patientes ayant des données manquantes.

Tableau 1 : Classification des sous-types moléculaires utilisée dans notre analyse, incluant le traitement par trastuzumab adjuvant.

Sous-types	RE	RP	HER2	Grade	Trastuzumab adjuvant	
Luminal A	+	Et/ou	+	-	1 ou 2	-
Luminal B HER2 négatif	+	Et/ou	+	-	3	-
HER2 + T +	Tout	Tout	+	1, 2, 3 ou X	+	
HER2 + T -	Tout	Tout	+	1, 2, 3 ou X	-	
Triple négatif	-	-	-	1, 2, 3 ou X	-	
Non défini	X	X	X	1, 2, 3 ou X	-	

Abréviations : RE : Récepteurs aux Œstrogènes ; RP : Récepteurs à la Progestérone ; HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2 ; T : trastuzumab ; X : information non connue

- **Réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante**

Nous avons utilisé, pour définir la réponse complète histologique (RCH), la définition qui est la mieux corrélée avec la survie, comme l'a démontré la méta-analyse de la Food and Drug Administration (FDA), à savoir l'absence de cellules tumorales invasives résiduelles dans le sein (avec ou sans carcinome in situ résiduel) et dans les ganglions axillaires prélevés (ypT0/is ypN0) (Cortazar et al., 2014).

Quatre sous-groupes ont été définis pour évaluer la réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante :

- ypT0/is ypN0 (RCH)
- ypT+ ypN0
- ypTx (quelle que soit la taille tumorale) ypN+ avec 1 à 3 ganglions envahis
- ypTx (quelle que soit la taille tumorale) ypN+ avec ≥ 4 ganglions envahis
- non connu.

Nous avons initialement envisagé d'évaluer la valeur prédictive de la réponse histologique intra-mammaire en séparant le sous-groupe ypT+ ypN0 en 2, selon la taille de la tumeur résiduelle (ypT+ < 20 mm ypN0 et ypT+ \geq 20 mm ypN0). Cependant, peu d'événements ayant été observés dans ces 2 sous-groupes, nous avons finalement décidé de les fusionner en un seul, avant de réaliser l'analyse multivariée.

2.3. Statistiques

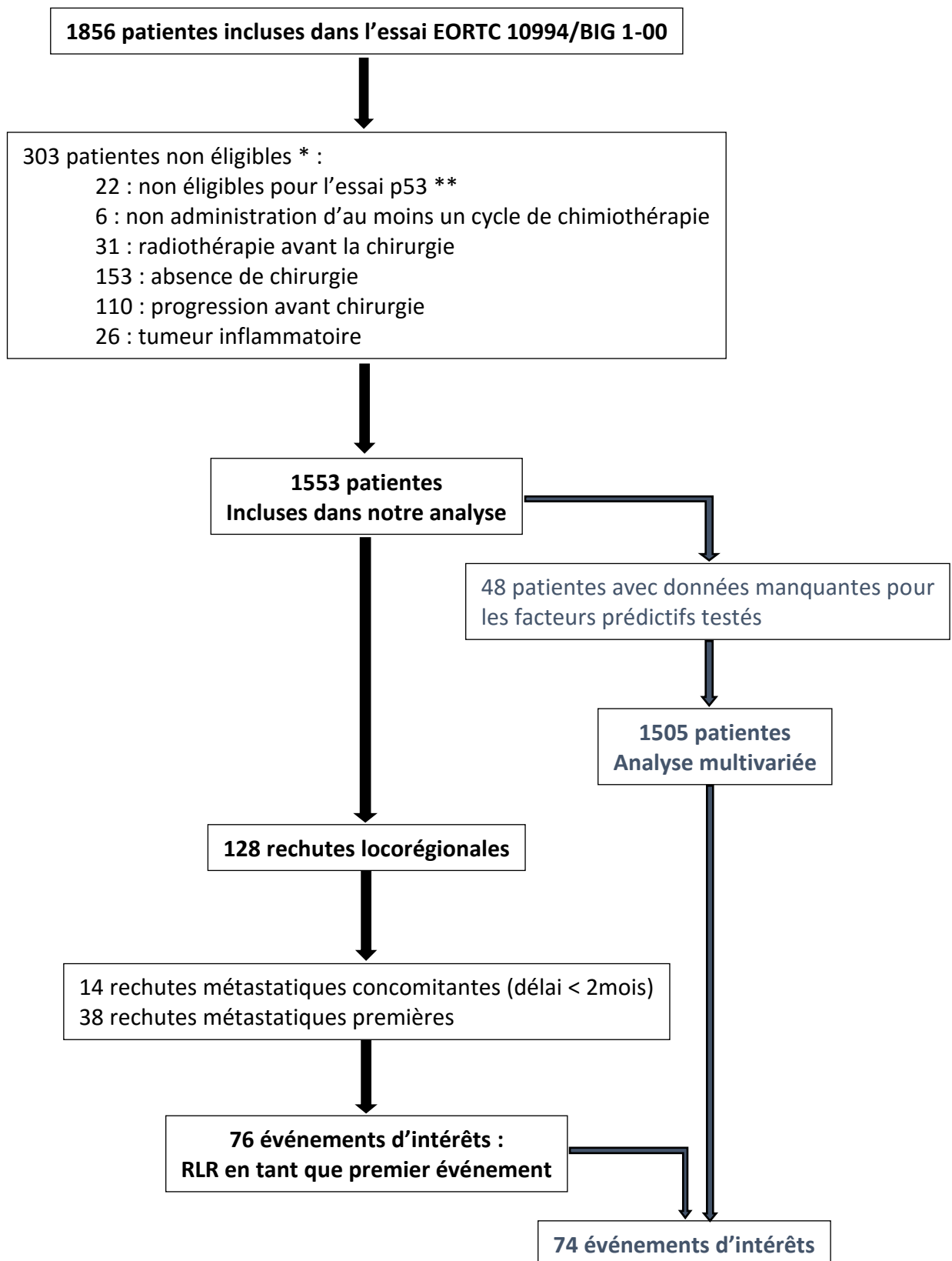
Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Afin d'identifier le caractère prédictif potentiel des facteurs susmentionnés, un modèle multivarié de Fine and Gray a été généré en utilisant une méthode de sélection des variables par élimination descendante (procédure de sélection backward). Cette procédure consiste à inclure tous les facteurs potentiels dans le modèle puis à éliminer étape par étape ceux ayant la corrélation partielle la plus faible avec le risque de rechute locorégionale en tant que première rechute. La procédure s'arrête dès que tous les facteurs restants dans le modèle sont significatifs (valeur de $p < 5\%$). L'effet prédictif de ces facteurs a été estimé par un Hazard Ratio (HR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les facteurs retenus au terme de l'analyse multivariée de Fine and Gray sont considérés comme prédictifs de rechute locorégionale, en tant que premier événement.

Les patientes ayant des données manquantes pour les variables étudiées ont été exclues de l'analyse principale, tel qu'illustré sur le diagramme de flux (Figure 1).

Les résultats obtenus avec ce modèle de Fine and Gray ont été validés par un modèle de régression de Cox multivariée, dans lequel les événements concurrents ont été censurés, et par validation interne avec une technique de ré-échantillonnage de type « bootstrap ».

Figure 1 : Diagramme de flux



Légende : *Les patientes peuvent avoir été exclues pour plus d'un critère ; ** Les causes d'inéligibilité dans l'étude EORTC 10994 sont détaillées sur la figure 2 de la publication (Bonnefoi et al., 2011).

3. Résultats

3.1. Description de la population

Au total, sur les 1856 patientes de l'étude princeps, 303 patientes (16,33%) ont été considérées inéligibles et exclues de notre analyse. Les causes d'inéligibilité sont détaillées dans la figure 1. Notre étude se base donc sur une population de 1553 patientes.

Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des patientes et de leurs tumeurs sont présentées dans le tableau 2.

Près de 60% des patientes avaient 50 ans et moins.

Concernant la taille tumorale et le statut ganglionnaire initial, 44,2% des patientes avaient une tumeur classée initialement cT3-4 et 54,9% avaient une atteinte ganglionnaire clinique.

Plus de la moitié des patientes ont eu une chirurgie radicale (mastectomie).

Plus de 90% des tumeurs étaient de grade histologique II ou III.

Les tumeurs luminales (RE+ et/ou RP+, dont les tumeurs HER2+ luminales B) représentaient 69,3% de la population. La quasi-totalité des patientes ayant une tumeur luminale ont reçu un traitement hormonal adjuvant ; seules 26 patientes (1,7%) ayant une tumeur RH+ n'ont pas reçu ce traitement. Parmi les 362 patientes (23,3%) ayant une tumeur HER2+, 111 ont pu bénéficier d'un traitement par trastuzumab adjuvant. Enfin, 14,4% des patientes avaient une tumeur triple négative.

Le taux de RCH (ypT0/is ypN0) était de 18,2%. Une réponse complète sur la lésion tumorale primitive était observée chez 26,2% des patientes. En cas de tumeur invasive résiduelle, 53,2% des patientes (569/1069) avaient une tumeur de taille \geq 20mm. Plus de 45% des patientes n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire pathologique (45,7%). En cas d'envahissement ganglionnaire résiduel, 44,4% des patientes (367/827) avaient au moins 4 ganglions envahis. Les marges chirurgicales étaient envahies dans 7% des cas, sur l'ensemble de la population.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des patientes et de leurs tumeurs.

Caractéristiques	Rechute locorégionale en tant que premier événement		Total (N = 1553)
	Non (N = 1477)	Oui (N = 76)	
	N (%)	N (%)	N (%)
Age au diagnostic (années)			
≤ 40	292 (93.3)	21 (6.7)	313 (20.2)
41 - 50	579 (95.2)	29 (4.8)	608 (39.2)
51 – 70	606 (95.9)	26 (4.1)	632 (40.7)
Taille tumorale clinique initiale (cT)			
cT1 – 2	837 (96.5)	30 (3.5)	867 (55.8)
cT3	487 (94.0)	31 (6.0)	518 (33.4)
cT4	152 (91.0)	15 (9.0)	167 (10.8)
cTx	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Statut ganglionnaire clinique initial (cN)			
cN0	675 (96.7)	23 (3.3)	698 (44.9)
cN+	800 (93.8)	53 (6.2)	853 (54.9)
cNx	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Type de chirurgie			
Conservatrice	690 (95.4)	33 (4.6)	723 (46.6)
Mastectomie	787 (94.8)	43 (5.2)	830 (53.4)
Type histologique			
Canalaire	1218 (94.7)	68 (5.3)	1286 (82.8)
Lobulaire	172 (96.6)	6 (3.4)	178 (11.5)
Autre	75 (97.4)	2 (2.6)	77 (5.0)
NC	12 (100.0)	0 (0.0)	12 (0.8)
Grade histologique			
1	109 (97.3)	3 (2.7)	112 (7.2)
2	703 (95.8)	31 (4.2)	734 (47.3)
3	457 (93.3)	33 (6.7)	490 (31.6)
NC	208 (95.9)	9 (4.1)	217 (14.0)
Sous-type moléculaire / Trastuzumab			
Luminal A	489 (98.4)	8 (1.6)	497 (32.0)
Luminal B (HER2-)	142 (96.6)	5 (3.4)	147 (9.5)
HER2+ T-	225 (89.6)	26 (10.4)	251 (16.2)
HER2+ T+	105 (94.6)	6 (5.4)	111 (7.1)
Triple négatif	204 (91.1)	20 (8.9)	224 (14.4)
NC	312 (96.6)	11 (3.4)	323 (20.8)
Taille tumorale résiduelle (ypT)			
ypT0/is	386 (94.8)	21 (5.2)	407 (26.2)
ypT < 20mm	487 (97.4)	13 (2.6)	500 (32.2)
ypT ≥ 20mm	536 (94.2)	33 (5.8)	569 (36.6)
NC	68 (88.3)	9 (11.7)	77 (5.0)

Caractéristiques	Rechute locorégionale en tant que premier événement		Total (N = 1553)
	Non (N = 1477)	Oui (N = 76)	
	N (%)	N (%)	N (%)
Envahissement ganglionnaire pathologique (ypN)			
ypN0	683 (96.3)	26 (3.7)	709 (45.7)
ypN+ 1 – 3 ganglions	446 (97.0)	14 (3.0)	460 (29.6)
ypN+ ≥ 4 ganglions	332 (90.5)	35 (9.5)	367 (23.6)
NC	16 (94.1)	1 (5.9)	17 (1.1)
Réponse histologique			
ypT0/is ypN0	267 (94.3)	16 (5.7)	283 (18.2)
ypT+ ypN0	416 (97.7)	10 (2.3)	426 (27.4)
ypTx ypN+ 1-3 ganglions	446 (97.0)	14 (3.0)	460 (29.6)
ypTx ypN+ ≥ 4 ganglions	332 (90.5)	35 (9.5)	367 (23.6)
NC	16 (94.1)	1 (5.9)	17 (1.1)
Marges chirurgicales			
R0	1360 (95.4)	66 (4.6)	1426 (91.8)
R1	100 (91.7)	9 (8.3)	109 (7.0)
NC	17 (94.4)	1 (5.6)	18 (1.2)
Trastuzumab adjuvant chez les patients avec tumeur HER2+			
HER2+ T-	225 (89.6)	26 (10.4)	251 (16.2)
HER2+ T+	105 (94.6)	6 (5.4)	111 (7.1)
Hormonothérapie adjuvante			
RE+ et/ou RP+ sans hormonothérapie	22 (84.6)	4 (15.4)	26 (1.7)
RE+ et/ou RP+ avec hormonothérapie	1020 (97.1)	30 (2.9)	1050 (67.6)
RE- et RP-	339 (90.2)	37 (9.8)	376 (24.2)
NC	96 (95.0)	5 (5.0)	101 (6.5)

Abréviations : NC : non connu ; R0 : marges négatives ; R1 : marges positives ; RE : récepteurs aux oestrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone ; T : Trastuzumab.

3.2. Taux et incidence cumulée des rechutes locorégionales à 5 ans

Le suivi médian était de 4,8 ans après la date de randomisation (IC 95% [4,6-4,9]).

Tel qu'illustré dans la figure 1, toutes les rechutes locorégionales n'ont pas été retenues comme événement d'intérêt : seules les rechutes locorégionales en tant que premier événement ont été retenues, excluant donc celles précédées d'une rechute métastatique ou concomitante à cette dernière (délai inférieur à 2 mois).

Au total, sur les 1553 patientes, 76 ont présenté une rechute locorégionale en tant que premier événement. Le taux de rechute locorégionale à 5 ans est ainsi estimé à 4,90% (IC 95% [3,76 – 6,04]).

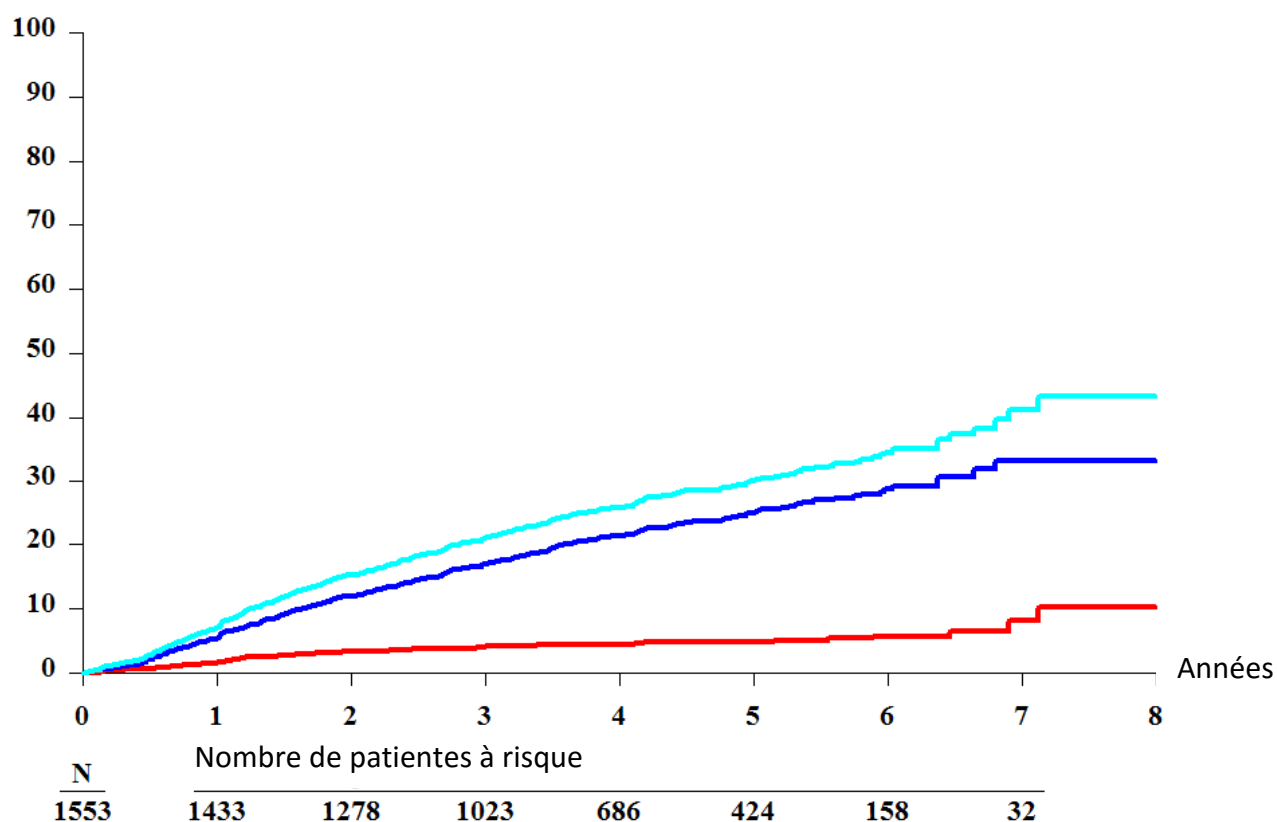
Un événement concurrent, c'est-à-dire une rechute métastatique première ou concomitante, un décès ou un deuxième cancer primitif, a été observé chez 349 patientes.

Les courbes d'incidences cumulées des rechutes locorégionales en tant que premier événement et des événements concurrents sont présentées dans la figure 2.

Tableau 3 : Description des rechutes locorégionales et identification des événements d'intérêt

Rechutes locorégionales	Nombre de patientes	Evènement d'intérêt
Rechute métastatique avant la rechute locorégionale	38	Non
Rechute locorégionale et rechute métastatique concomitante (délai < 2 mois)	14	Non
Rechute locorégionale puis rechute métastatique (délai > 2 mois)	33	Oui
Rechute locorégionale sans rechute métastatique	43	Oui
Rechute locorégionale en tant que premier évènement	76	

Figure 2 : Courbes d'incidence cumulée :



Légende : **rouge** : rechutes locorégionales en tant que premier évènement,
bleu : événements concurrents (rechute métastatique première ou concomitante, décès ou nouveau cancer primitif),
cyan : tous événements confondus.

3.3. Description des sites de rechutes locorégionales

Les sites de rechute ont été divisés en rechutes locales, au niveau du sein restant ou de la paroi thoracique, et régionales, au niveau axillaire, mammaire interne, sus- et sous-claviculaire. La catégorie « autre » rassemble les rechutes atteignant des sites plus atypiques ou moins fréquents, comme une atteinte cutanée du sein / de la paroi ou à type de lymphangite carcinomateuse, une atteinte ganglionnaire jugulo-carotidienne, de la région parotidienne, rétro-pectorale ou sous la cicatrice de mastectomie. Le tableau 3 décrit les différentes rechutes locorégionales présentées par les patientes durant ce suivi.

Les rechutes locales étaient les plus fréquentes (72,4%), avec 31 rechutes dans le sein homolatéral (40,8%) et 24 au niveau de la paroi (31,6%). Les rechutes régionales étaient principalement axillaires (14,5%) ou sus-claviculaires (9,2%) (tableau 4).

Parmi les 76 rechutes locorégionales observées, 65 (85,5%) n'ont atteint qu'un seul site, 10 (13,2%) étaient bifocales et 1 patiente a présenté une rechute locorégionale en 3 sites concomitants. Les rechutes locales étaient le plus souvent isolées (47/55 cas, soit 85%), alors que les rechutes régionales axillaires étaient souvent associées à l'atteinte d'un autre site (13/26 cas soit 50%). Les rechutes atteignant les régions sus- ou sous-claviculaires étaient plus volontiers isolées. Seulement 3 rechutes régionales mammaires internes ont été observées, 2 d'entre elles étant associées à l'atteinte d'un autre site.

Les rechutes locorégionales survenaient majoritairement dans les 3 premières années de suivi, comme l'indiquent les médianes de temps jusqu'à la rechute, exposées dans le tableau 4. Cependant, certaines rechutes, notamment locales, ont été observées plus de 7 ans après la date de la chirurgie.

Tableau 4 : Description des rechutes locorégionales selon le(s) site(s) de rechute, le nombre de sites atteints, et évaluation du temps jusqu'à la rechute locorégionale, depuis la date de la chirurgie, par site de rechute.

Site de rechute locorégionale	Nombre de sites atteints		Total (N = 76) N (%)	Temps jusqu'à la rechute locorégionale depuis la date de la chirurgie (années)	
	1 site (N = 65) N (%)	≥ 2 sites (N = 11) N (%)		Médiane (IC 95%)	Bornes Min – Max
Sein homolatéral	27 (87.1)	4 (12.9)	31 (40.8)	1.72 (1.16, 2.35)	0.44-7.13
Paroi thoracique	20 (83.3)	4 (16.7)	24 (31.6)	1.01 (0.53, 1.20)	0.12-6.90
Axillaire	4 (36.4)	7 (63.6)	11 (14.5)	2.44 (0.26, 4.17)	0.25-6.46
Mammaire interne	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (3.9)	1.15 (0.88, 2.27)	0.88-2.27
Sous-claviculaire	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (6.6)	2.44 (1.23, 4.30)	1.23-4.31
Sus-claviculaire	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (9.2)	1.18 (0.06, 3.15)	0.06-4.31
Autre	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (9.2)	0.71 (0.30, 4.12)	0.30-4.31

Abréviations : Min : minimum ; Max : maximum.

3.4. Facteurs prédictifs de rechute locorégionale

Les taux de rechutes locorégionales en fonction des différentes caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des patientes et de leurs tumeurs sont exposés dans le tableau 2.

On observe des taux plus élevés de rechute locorégionale (RLR) en tant que première rechute à 5 ans pour les caractéristiques suivantes :

- l'âge jeune, ≤ 40 ans, avec un taux de RLR de 6,7% (versus 4,8 et 4,1% pour les patientes de 41 à 50 ans et de 51 à 70 ans respectivement),
- le stade clinique initial cT4, avec un taux de RLR de 9,0% (versus 6,0% pour les tumeurs cT3 et 3,5% pour les tumeurs cT1-2),
- l'envahissement ganglionnaire clinique cN+, avec un taux de RLR de 6,2% (versus 3,3% sans atteinte ganglionnaire),
- le grade 3 histologique, avec un taux de RLR de 6,7% (versus 4,2 et 2,7% pour les grades 2 et 1 respectivement),
- les marges chirurgicales positives R1, avec un taux de RLR de 8,3% (versus 4,6% pour les marges R0),
- les sous-types moléculaires triple négatif avec un taux de RLR de 8,9% (versus 3,4 et 1,6% pour les tumeurs lumineales A et B HER2-) et HER2+ sans trastuzumab, avec un taux de RLR de 10,4%,
- l'absence d'hormonothérapie adjuvante chez les patientes RE+ et/ou RP+, avec un taux de RLR de 15,4% versus 2,9% en cas de traitement adjuvant.

Concernant la réponse histologique, de façon surprenante, les taux de RLR à 5 ans étaient plus élevés chez les patientes dont la tumeur était en RCH (5,7%) par rapport aux patientes ayant une tumeur résiduelle et/ou un envahissement ganglionnaire de 1 à 3 ganglions. Le taux de rechute était nettement majoré en cas d'envahissement pathologique de 4 ganglions et plus (9,5%).

Comme mentionné précédemment, 48 patientes ont été exclues de l'analyse multivariée en raison de données manquantes. Cette analyse a donc été réalisée sur 1505 patientes, parmi les 1553 initiales (figure 1).

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau 5.

Deux facteurs sont retenus comme étant prédictifs de rechute locorégionale en tant que premier événement après chimiothérapie néoadjuvante de façon statistiquement significative : le sous-type moléculaire (avec ou sans trastuzumab pour le groupe HER2+) et la réponse histologique ($p < 0.0001$ pour les 2 facteurs).

En prenant les tumeurs luminales A comme référence, les sous-types HER2+ sans trastuzumab, HER2+ avec trastuzumab et triple négatif sont les 3 groupes ayant le risque le plus important de rechute locorégionale, avec des HR à 6,26 (IC 95% [2,81 – 13,93]), 3,37 (IC 95% [1,10 – 10,34]) et 6,44 (IC 95% [2,83 – 14,69]) respectivement. Bien qu'aucune comparaison directe entre deux sous-groupes ne puisse être faite, on observe que, parmi les patientes HER2+, le risque de RLR est moins important avec l'ajout du traitement par trastuzumab en adjuvant.

Concernant la réponse histologique, la principale différence observée est due au risque majoré de RLR dans le sous-groupe ypTx ypN+ ≥ 4 ganglions par rapport à la RCH (HR = 2,43 avec IC 95% [1,34 – 4,40]). De façon surprenante, les deux autres sous-groupes ypT+ypN0 et ypTx ypN+ 1-3 ganglions ont un risque de RLR inférieur à celui du groupe de référence RCH dans notre analyse.

Les autres facteurs testés, à savoir l'âge, la taille tumorale initiale, l'envahissement ganglionnaire initial, le type histologique, le type de chirurgie et les marges chirurgicales ne sont pas significativement associés au risque de RLR dans notre analyse multivariée.

Ces résultats ont été validés par une régression de Cox multivariée dans laquelle les événements concurrents ont été censurés : cette dernière retient les 2 mêmes facteurs prédictifs de RLR. La stabilité de ces 2 facteurs a été confirmée par validation interne via une technique de ré-échantillonnage aléatoire bootstrap, le sous-type moléculaire ayant été retenu dans 99,9% des cas et la réponse histologique dans 98,5% des cas (tableau 6).

Tableau 5 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de rechute locorégionale à 5 ans, après chimiothérapie néoadjuvante

Facteurs potentiels				Analyse multivariée Fine and Gray Complète	Procédure de sélection backward	Analyse multivariée Fine and Gray Finale	
	Patientes (N (%)) (N = 1505)	RLR (N (%)) (N = 74)	Evènements concurrents (N (%)) (N = 341)	HR (IC 95%)	(Oui / Non)	HR (IC 95%)	p-valeur à 2 côtés (Gray test)
Age au diagnostic (années)							
≤ 40	303 (20.1)	21 (28.4)	82 (24.0)	1.00	Non		
41 - 50	592 (39.3)	28 (37.8)	116 (34.0)	0.83 (0.45, 1.54)			
51 – 70	610 (40.5)	25 (33.8)	143 (41.9)	0.61 (0.34, 1.12)			
Taille tumorale clinique initiale (cT)							
cT1 – 2	838 (55.7)	30 (40.5)	128 (37.5)	1.00	Non		
cT3	507 (33.7)	29 (39.2)	153 (44.9)	1.50 (0.80, 2.78)			
cT4	160 (10.6)	15 (20.3)	60 (17.6)	2.16 (1.01, 4.61)			
Statut ganglionnaire clinique initial (cN)							
cN0	674 (44.8)	23 (31.1)	101 (29.6)	1.00	Non		
cN+	831 (55.2)	51 (68.9)	240 (70.4)	1.27 (0.75, 2.13)			
Type de chirurgie							
Conservatrice	702 (46.6)	33 (44.6)	106 (31.1)	1.00	Non		
Mastectomie	803 (53.4)	41 (55.4)	235 (68.9)	0.71 (0.39, 1.28)			
Type histologique							
Canalaire	1256 (83.5)	66 (89.2)	282 (82.7)	1.00	Non		
Lobulaire	176 (11.7)	6 (8.1)	41 (12.0)	0.79 (0.34, 1.86)			
Autre	73 (4.9)	2 (2.7)	18 (5.3)	0.39 (0.10, 1.63)			

Sous-type moléculaire / Trastuzumab							
Luminal A	491 (32.6)	8 (10.8)	83 (24.3)	1.00	Oui	1.00	< 0.0001
Luminal B (HER2-)	143 (9.5)	5 (6.8)	37 (10.9)	1.99 (0.64, 6.17)		2.29 (0.76, 6.97)	
HER2+ T-	245 (16.3)	25 (33.8)	84 (24.6)	5.70 (2.57, 12.67)		6.26 (2.81, 13.93)	
HER2+ T+	105 (7.0)	5 (6.8)	18 (5.3)	3.15 (1.03, 9.62)		3.37 (1.10, 10.34)	
Triple négatif	219 (14.6)	20 (27.0)	50 (14.7)	6.12 (2.67, 14.01)		6.44 (2.83, 14.69)	
NC	302 (20.1)	11 (14.9)	69 (20.2)	2.20 (0.88, 5.47)		2.28 (0.93, 5.63)	
Réponse histologique							
ypT0/is ypN0	278 (18.5)	16 (21.6)	24 (7.0)	1.00	Oui	1.00	< 0.0001
ypT+ ypN0	420 (27.9)	10 (13.5)	42 (12.3)	0.60 (0.26, 1.37)		0.58 (0.26, 1.28)	
ypTx ypN+ 1-3 ganglions	450 (29.9)	14 (18.9)	121 (35.5)	0.68 (0.33, 1.39)		0.74 (1.36, 1.52)	
ypTx ypN+ ≥ 4 ganglions	357 (23.7)	34 (45.9)	154 (45.2)	2.16 (1.11, 4.02)		2.43 (1.34, 4.40)	
Marges chirurgicales							
R0	1398 (92.9)	65 (87.8)	309 (90.6)	1.00	Non		
R1	107 (7.1)	9 (12.2)	32 (9.4)	1.68 (0.75, 3.75)			

Abréviations : HR : Hazard Ratio ; NC : Non Connu ; RLR : Rechute Locorégionale ; T : trastuzumab.

Tableau 6 : Validation des résultats par régression de Cox multivariée après censure de tous les événements concurrents, et par la méthode de ré-échantillonnage aléatoire bootstrap.

	Analyse multivariée Fine and Gray Finale		Régression de Cox multivariée		Ré-échantillonnage Bootstrap
	Procédure de rétro-sélection (Oui / Non)	p-valeur à 2 côtés (Gray test)	Procédure de rétro-sélection (Oui / Non)	p-valeur à 2 côtés (Gray test)	(% d'inclusion) (N = 5000)
Age au diagnostic	Non		Non		44.2
Taille tumorale clinique initiale	Non		Non		58.3
Statut ganglionnaire initial	Non		Non		20.7
Type histologique	Non		Non		8.8
Type de chirurgie	Non		Non		24.8
Sous-types moléculaires / Trastuzumab	Oui	< 0,0001	Oui	< 0,0001	99.9
Réponse histologique	Oui	< 0,0001	Oui	< 0,0001	98.5
Marges chirurgicales	Non		Non		39.8

4. Discussion

La première information de notre étude est l'observation d'un faible taux de RLR (4,90% à 5 ans avec seulement 76 RLR observées en tant que premier événement). On soulignera d'une part que ce taux faible correspond à une période où les IRM mammaires étaient réalisées de façon exceptionnelle. La mise en place de clips au sein de la tumeur était d'autre part peu fréquente.

Les premières études rétrospectives cherchant à identifier des facteurs prédictifs de RLR rapportaient des taux à 5 ans bien plus élevés, évalués à initialement à 27% puis entre 9 et 10% dans les études du MDACC (M. D. Anderson Cancer Center, Houston) publiées entre 2004 et 2005 (Buchholz et al., 2002, Garg et al., 2004, Chen et al., 2004, Huang et al., 2005). Les taux décrits de RLR à 5 ans semblent avoir diminué dans les publications plus récentes, retrouvés entre 11 et 4,6% (Mittendorf et al., 2013, Wright et al., 2013, Caudle et al., 2012, Swisher et al., 2016, Jwa et al., 2016 ; voir partie I tableau 7).

Cette diminution des taux de RLR dans les séries plus récentes peut s'expliquer par l'évolution des traitements adjuvants prescrits pendant ces dernières années, avec des indications plus larges et mieux codifiées de radiothérapie, l'apparition du trastuzumab et les progrès réalisés sur l'hormonothérapie.

La radiothérapie adjuvante a montré un bénéfice franc en termes de contrôle local et de survie, tel que rappelé dans la première partie de cette thèse (Darby et al., 2011, McGale et al., 2014 ; voir partie I, paragraphe 3.1.). Cependant, aucune des études ayant permis d'affirmer ce bénéfice ne comptait de patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante. Certaines études rétrospectives retrouvaient un impact potentiel de la radiothérapie adjuvante, notamment ganglionnaire, sur le contrôle local (Huang et al., 2004, McGuire et al., 2007, Nagar et al., 2011, Wright et al., 2013), voire sur la survie globale (Huang et al., 2004) (voir partie I, tableaux 4 et 7).

Dans les premières études publiées du MDACC (Buchholz et al., 2002, Garg et al., 2004) qui présentaient les plus forts taux de RLR à 5 ans, aucune radiothérapie adjuvante n'avait été réalisée, alors que dans les études publiées plus tardivement (Mittendorf et al. 2013, Caudle et al., 2012, Wright et al., 2013), une irradiation adjuvante du sein ou de la paroi, associée

ou non à une irradiation ganglionnaire, avait été réalisée, avec des taux de RLR à 5 ans alors entre 6 et 7%.

Parmi l'ensemble des études rétrospectives cherchant à identifier des facteurs prédictifs de RLR publiées à ce jour, l'étude du NSABP est l'étude de la plus grande envergure menée à partir d'une cohorte prospective (Mamounas et al., 2012). Dans cette analyse, aucune radiothérapie adjuvante n'avait été réalisée en dehors de l'irradiation du sein restant en cas de traitement conservateur. Les taux de RLR observés sont difficilement comparables aux nôtres, car évalués à 10 ans. Cependant, si l'on reprend séparément les données des 2 essais utilisés dans cette étude (Wolmark et al., 2001, Bear et al., 2006), les taux de RLR à 5 ans retrouvés dans les sous-groupes de patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante étaient de 16,7% dans l'essai NSABP B-18 et de 6,4 à 11,7% dans l'essai NSABP B-27, donc bien supérieurs au taux retrouvé dans notre étude.

Dans l'étude EORTC 10994/BIG 1-00, des recommandations précises quant aux indications et modalités de radiothérapie adjuvante étaient fournies dans le protocole (voir annexe 3). Néanmoins l'observance de ces recommandations n'a pas été enregistrée dans cette étude (voir annexe 2, Fiches de Recueil de Données).

Tel que décrit précédemment, les modalités d'hormonothérapie adjuvante ont aussi évolué au cours des dernières années. Le tamoxifène était auparavant administré uniquement aux patientes de plus de 50 ans, sans tenir compte du statut des RH. Dans l'étude EORTC, toutes les patientes dont la tumeur exprimait les RH ont reçu un traitement par tamoxifène, ou par anti-aromatase pour les femmes ménopausées.

Durant l'étude EORTC 10994/BIG 1-00, le trastuzumab est devenu un standard de traitement en adjuvant chez les patientes ayant un cancer du sein HER2+, grâce à l'essai HERA qui lui a donné son AMM européenne (Piccart-Gebhart et al., 2005, Gianni et al., 2011). Ainsi, parmi les 362 patientes ayant un cancer du sein HER2 positives, 111 ont pu recevoir du trastuzumab en adjuvant. Aucune patiente n'a reçu de trastuzumab en néoadjuvant.

L'impact spécifique du traitement par trastuzumab adjuvant a été indirectement étudié dans notre analyse. En effet, nous avons décidé de tenir compte de l'administration ou non

de ce traitement en divisant le groupe des tumeurs HER2+ en deux sous-groupes (avec ou sans traitement adjuvant par trastuzumab). Le risque de RLR dans le groupe de patientes traitées par trastuzumab est diminué, mais il n'est pas nul. Ce traitement joue donc très probablement un rôle dans ce risque moindre de RLR, même si cela ne peut être affirmé par nos résultats. Les études rétrospectives antérieures appuyaient aussi cette hypothèse : suite aux résultats d'une première étude où les sous-types HER2+ et triples négatifs avaient été retenus comme facteurs prédictifs de RLR (Caudle et al., 2012), l'équipe du MDACC a réalisé une nouvelle analyse, à partir des données de 751 patientes, parmi lesquelles toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avaient été traitées par trastuzumab (Swisher et al., 2016). Le sous-type HER2+ n'était alors plus retrouvé comme associé à la RLR une fois le traitement par trastuzumab ajouté.

Enfin, une étude rétrospective coréenne réalisée sur 335 patientes avait différencié les patientes HER2+ traitées ou non par trastuzumab. Mis à part le sous-type triple négatif, seul le sous-type HER2+ sans trastuzumab impactait significativement le risque de RLR en analyse multivariée (HR = 7.6), tandis que le sous-type HER+ avec trastuzumab n'était pas associé à un risque majoré de RLR (Jwa et al., 2016).

Les résultats de ces études rétrospectives et nos résultats sont en faveur d'un impact du traitement adjuvant par trastuzumab dans la diminution du risque de RLR.

La deuxième information majeure de notre étude est la mise en évidence du rôle statistiquement prédictif des sous-types moléculaires sur le risque de RLR, avec en particulier un risque augmenté pour les sous-types triple négatif, HER2+ sans trastuzumab et HER2+ avec trastuzumab. Ce risque est le plus marqué pour les sous-types triple négatif et HER2+ sans trastuzumab. On soulignera que les sous-types moléculaires n'avaient pas été analysés dans l'étude du NSABP (Mamounas et al., 2012).

D'autres études rétrospectives suggéraient un impact des sous-types moléculaires sur le risque de RLR (partie I, tableau 7) :

- L'une d'entre elles, réalisée en 2013 par une équipe américaine et rassemblant 464 patientes, avait retenu en analyse multivariée le sous-type triple négatif, avec un fort HR (HR = 8.50 ; Wright et al., 2013).

- une étude du MDACC sur une population de 595 patientes avait aussi identifié comme facteurs prédictifs significatifs de RLR les sous-types triple négatif et HER2+ (HR = 5.7 pour les 2 sous-types ; Caudle et al., 2012).

Notre analyse a permis de corroborer ces premiers résultats avec plus de robustesse, car réalisée à partir d'une cohorte plus large et prospective.

Le taux de RLR observé pour les cancers luminaux A est bas, raison pour laquelle nous avons choisi ce sous-type en référence. Cependant, les cancers du sein luminaux A et B continuent à rechuter au-delà de 5 ans après le diagnostic initial, alors que les rechutes des autres sous-types sont plus rares. Une analyse de cette étude de l'EORTC avec un suivi à long terme sera en ce sens intéressante et est prévue en 2017.

Nous avons fait le choix de limiter le nombre de facteurs prédictifs potentiels testés, afin de ne pas multiplier les sous-groupes de patientes, soit de ne pas multiplier le risque d'erreurs statistiques. Ainsi, certains facteurs qui avaient été retrouvés dans des études rétrospectives antérieures (partie I, tableau 7) n'ont pas été inclus dans notre analyse, tels que les embolies lympho-vasculaires, le caractère multifocal de la lésion résiduelle ou la présence d'une rupture capsulaire. Le grade histologique, qui était partiellement inclus dans la définition de nos sous-types moléculaires n'a pas été analysé de façon isolée.

Le corollaire des faibles taux de RLR obtenus dans notre étude est évidemment le faible nombre d'événements d'intérêt, principale limite de notre travail, avec seulement 76 RLR en tant que première rechute à 5 ans sur les 1553 patientes incluses.

Avec peu d'événements, seul un effet majeur peut être démontré. Ainsi, parmi les 8 facteurs testés, seulement 2 sont ressortis significativement associés au risque de RLR en analyse multivariée (les sous-types moléculaires et la réponse histologique).

Plusieurs facteurs testés semblaient pourtant entraîner un taux de RLR plus important, tels que le statut tumoral initial cT4 avec 9% de RLR à 5 ans, les marges chirurgicales avec 8,3% de RLR à 5 ans, l'âge ≤ 40 ans avec un taux de 6,7%, et la présence d'une atteinte ganglionnaire clinique cN+ avec un taux à 6,2%. Mais ces taux de RLR correspondaient souvent à un nombre d'événements très faible, avec par exemple, seulement 15 RLR en tant

que premier événement (sur 167 patientes) pour le sous-groupe cT4, et 9 RLR en tant que premier événement (sur 109 patientes) pour les marges chirurgicales R1.

Aucun de ces 4 facteurs n'a été retenu en analyse multivariée. Certains présentaient une tendance, non significative, en faveur d'un risque majoré, tels que les marges chirurgicales positives, l'envahissement ganglionnaire clinique initial et la taille tumorale (cT3 et cT4). Pour les lésions cT4, le HR était à la limite de la significativité sur la première analyse multivariée de Fine and Gray (HR = 2,16, IC 95% [1,01 – 4,61]), mais insuffisant pour être retenu lors de l'analyse finale.

Concernant l'âge, le HR de la tranche d'âge 51-70 ans est aussi à la limite de la significativité, en tant que facteur protecteur du risque de RLR (HR = 0,61, IC 95% [0,34 – 1,12]), en comparaison à l'âge \leq 40 ans, qui a été pris pour référence.

L'âge, la taille tumorale initiale, le statut ganglionnaire initial et les marges chirurgicales avaient été identifiés comme significativement prédictifs de RLR dans de précédentes études rétrospectives (voir partie I tableau 7 ; Buchholz et al., 2002, Garg et al., 2004, Chen et al., 2004, Mittendorf et al., 2013, Swisher et al., 2016). L'équipe du NSABP avait notamment retenu l'âge (en cas de chirurgie conservatrice uniquement), la taille tumorale initiale cT > 5cm, et le statut ganglionnaire clinique initial cN+ (Mamounas et al., 2012).

Ces facteurs ne sont donc pas à écarter des facteurs prédictifs potentiels, même s'ils n'ont pas été retenus dans notre analyse. Tel qu'évoqué précédemment, le faible nombre de patientes par sous-groupes et le faible nombre d'événements dans notre étude nous a permis de démontrer uniquement des associations fortes.

Ceci signifie en contrepartie que le lien que nous avons mis en évidence entre le risque de RLR à 5 ans et, les sous-types moléculaires d'une part et la réponse histologique d'autre part, est particulièrement puissant et robuste. La fiabilité de nos résultats a d'ailleurs été confirmée par la régression de Cox et la méthode bootstrap, toutes deux retenant ces 2 facteurs comme significatifs.

Le second facteur qui a été retenu dans notre analyse comme significativement prédictif de RLR après chimiothérapie néoadjuvante est la réponse histologique.

Le taux de RCH dans l'étude EORTC 10994/BIG 1-00, indépendamment des sous-types moléculaires, est de 18,2% (Bonnefoi et al., 2014).

En analyse multivariée, le sous-groupe ypTx ypN+ ≥ 4 ganglions est associé à une augmentation importante du risque de RLR en tant que premier événement à 5 ans.

Nos résultats sont conformes aux données de la littérature, la présence d'un envahissement ganglionnaire de 4 ganglions ou plus ayant déjà été identifiée dans des études rétrospectives comme facteur prédictif significatif de RLR (Buchholz et al., 2002, Garg et al., 2004, Mamounas et al., 2012).

Dans notre étude, le facteur ypTx ypN+ 1-3 ganglions n'est pas significativement associé à une majoration du RLR ; étonnamment, son HR est même inférieur à 1 en prenant la RCH comme référence (HR = 0,74, IC 95% [0,36 – 1,52]).

De la même manière, la présence d'une lésion tumorale résiduelle (ypT+ ypN0) n'était pas retenue dans notre analyse comme prédictive de RLR, alors qu'elle est identifiée comme telle dans l'étude du NSABP, avec une HR de 1,55 (IC 95% [1,01-2,39], $p < 0,001$). Au contraire, dans notre étude, le HR de ce sous-groupe est, là aussi, inférieur à 1 par rapport à la RCH (HR = 0,58, IC 95% [0,26 – 1,28]).

Dans une analyse rétrospective de l'équipe du MDACC, le résidu tumoral avait un rôle prédictif lorsqu'il était supérieur à 20 mm (Chen et al., 2004). Nous n'avons pas pu ici créer de sous-groupes selon la taille tumorale résiduelle (supérieure ou inférieure à 20 mm), du fait d'un nombre trop faible de patientes et d'événements de ces 2 sous-groupes, que nous avons alors fusionnés en un.

Nos résultats concernant la réponse histologique sont surprenants, car ils pourraient suggérer, à tort, un risque majoré de RLR en cas de RCH par rapport aux 2 sous-groupes suscités. Or la RCH a, au contraire, déjà été reconnue comme facteur protecteur en termes de RLR dans la littérature (Caudle et al., 2012, Swisher et al., 2016), notamment dans l'étude du NSABP, comme nous l'avons rappelé ci-dessus (Mamounas et al., 2012). Elle tendrait même à devenir un critère de jugement de substitution pour les essais thérapeutiques futurs, selon certaines conditions définies par la FDA (FDA, 2014).

Nous devons donc rester prudent dans l'interprétation de nos résultats, du fait du faible nombre de patientes et surtout d'événements dans les différents sous-groupes évalués. Le sous-groupe ypT+ ypN0 ne compte en effet que 10 événements d'intérêt pour 430

patientes, et le sous-groupe ypTx ypN+ 1-3 ganglions que 14 événements d'intérêt pour 464 patientes. Le rôle protecteur potentiel de la RCH sera à réévaluer une fois les données à long terme disponibles, afin d'avoir un plus grand nombre d'événements.

Notre travail ne nous a pas permis d'identifier un sous-groupe de patientes de faible risque, même en cas de RCH, ni de créer un nomogramme en fonction du risque de RLR.

Dans l'étude du NSABP, un nomogramme avait été proposé, représentant le risque de RLR en fonction de l'envahissement ganglionnaire clinique initial et de la réponse histologique (Mamounas et al., 2012). Les taux observés de RLR à 10 ans en cas de RCH étaient en effet faibles, entre 6,2 et 7,6% en l'absence d'envahissement ganglionnaire initial (cN0), et entre 0 et 8,8% en cas d'envahissement ganglionnaire initial (cN+). Le nomogramme ainsi établi allait dans le sens d'un risque de RLR nettement inférieur après RCH. Notons tout de même que la courbe représentant les patientes ayant obtenu une RCH avec une atteinte ganglionnaire clinique initiale franchissait la ligne de 10% de probabilité de RLR à 10 ans, chez les patientes de moins de 50 ans, après tumorectomie (voir partie I, figure 12 ; Mamounas et al., 2012).

Ce nomogramme pourrait être utile pour différencier différents sous-groupes de patientes selon le risque de RLR, mais il n'a pas été validé sur d'autres populations de patientes. En effet, les patientes de l'étude du NSABP présentaient des tumeurs de petit stade initial (stade I-II dans 90% des cas). Ces résultats ne sont ainsi probablement pas applicables à notre population de patientes, qui présentaient des cancers localement évolués.

L'étude du NSABP ne prenait pas non plus en compte les sous-types moléculaires, alors que notre étude a clairement identifié comme facteurs prédictifs forts les sous-types triple négatif et HER2+. Ces mêmes sous-types moléculaires sont d'ailleurs connus pour être associés à de plus forts taux de RCH, car plus agressifs donc plus sensibles à la chimiothérapie que les sous-types luminaux (Cortazar et al., 2014, Houssami et al., 2012, Von Minckwitz et al., 2012).

Dans une étude ancillaire de l'étude EORTC 10994/BIG 1-00, un impact positif significatif de la RCH sur la survie sans événement avait été démontré, indépendamment des sous-types moléculaires (Bonnetfoi et al., 2014). L'analyse spécifique des patientes de cette cohorte

princeps ayant obtenu une RCH retrouvait néanmoins un taux non négligeable de 40% de RLR à 5 ans (Fei et al., 2015).

Nos résultats et l'état actuel des connaissances ne permettent pas d'omettre la réalisation d'une radiothérapie adjuvante en cas de RCH. Les résultats de l'essai NSABP B-51 / RTOG 1304, en cours d'inclusion, apporteront plus de réponses à cette problématique. En attendant ces résultats, nous nous devons de rester prudent devant toute décision de désescalade thérapeutique, qui devra aussi prendre en compte les autres facteurs prédictifs de RLR connus, en l'occurrence les sous-types moléculaires, identifiés dans notre étude, ainsi que l'âge, la taille clinique initiale et l'envahissement ganglionnaire initial, identifiés précédemment (Mamounas et al., 2012).

5. Conclusion

Les sous-types moléculaires triple négatif et HER2+, avec ou sans traitement par trastuzumab, sont des facteurs permettant de prédire une augmentation du risque de RLR à 5 ans après chimiothérapie néoadjuvante. La présence d'un envahissement ganglionnaire pathologique au curage touchant au moins 4 ganglions est également un facteur prédictif d'un risque majoré de RLR. Malgré la présence d'une RCH, certaines patientes ont présenté une RLR. Nos résultats seront à confirmer une fois les données à long terme disponibles. Notre analyse n'incite pas pour l'instant à envisager une désescalade des indications de radiothérapie adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante, en dehors du contexte d'une étude prospective.

CONCLUSION

Notre travail a permis d'une part, à travers une revue de la littérature, de mettre en exergue la problématique actuelle des indications de radiothérapie adjuvante après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein. Depuis l'utilisation de plus en plus répandue de cette chimiothérapie première, qui permet parfois l'obtention d'une RCH, la question de l'intérêt de l'irradiation adjuvante, notamment ganglionnaire, se pose.

Avec l'objectif sous-jacent d'identifier des sous-groupes de patientes selon leur risque de RLR après chimiothérapie néoadjuvante, notre étude a permis de montrer le rôle significativement prédictif des sous-types moléculaires triple négatif et HER2+, avec ou sans trastuzumab adjuvant, ainsi que de la réponse histologique avec la persistance d'un envahissement ganglionnaire pathologique de 4 ganglions et plus, sur le risque de rechute locorégionale à 5 ans.

D'autres facteurs potentiels, antérieurement identifiés dans la littérature, n'ont pas été retrouvés dans notre analyse, probablement du fait d'un nombre trop faible d'événements, sur un suivi relativement court. L'analyse des données à long terme permettra de confirmer nos résultats voire de révéler le rôle prédictif de certains autres facteurs non retenus sur la base de nos données actuelles.

Notre travail n'a pas permis de retrouver le rôle protecteur de la réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante. Bien que nos résultats puissent probablement s'expliquer par notre faible nombre d'événements, ils permettent de rappeler que l'obtention d'une RCH ne suffit pas, dans l'état actuel des connaissances, à omettre l'irradiation adjuvante, notamment des aires ganglionnaires. L'optique actuelle étant à la désescalade thérapeutique, nous nous devons de rester prudents dans nos indications de radiothérapie adjuvante, et considérer aussi les autres facteurs prédictifs identifiés, notamment le sous-type moléculaire.

L'essai NSABP B-51 / RTOG 1304, en cours d'inclusion, devrait permettre de répondre à la question de la possibilité de ne pas réaliser d'irradiation ganglionnaire adjuvante en cas de réponse complète histologique.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stade UICC
(Pour note : le stade anatomopathologique post chirurgical et post chimiothérapie néoadjuvante est noté « ypTNM »)

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

-
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux :

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 2 : Fiches de recueil de données (Case Report Forms), étude EORTC 10994/BIG 1-00 (Bonnefoi et al., 2011).



**EORTC
DATA CENTER**
© copyright
EORTC, Brussels, 2004

BREAST CANCER GROUP
EORTC Study 10994 - p53

Protocol N° **10994**
Form **(54)** Page 1 of 2
Version **2.0** July 2004

**POST CHEMOTHERAPY SURGERY AND
PATHOLOGY FORM**

INSTRUCTIONS: Please complete this form after loco-regional treatment and return it as soon as possible to:
EORTC DATA CENTER (Group Data Manager) # Avenue E. Mourier, 83, BP 11 # 1200 - Brussels # Belgium

EORTC SEQUENTIAL IDENTIFICATION SEVEN AT REGISTRATION _____ INSTITUTION : _____	PATIENT INITIALS CAPITAL LETTERS _____ INST. N°: _____	DATE OF BIRTH D D M M Y Y Y Y _____ RESPONSIBLE PHYSICIAN : _____	PATIENT HOSPITAL CHART NUMBER _____
Date of surgery or if no surgery done, day 1 of radiotherapy (dd/mm/yyyy) _____ 01			
If surgery done, did the patient receive radiotherapy before surgery: 0 = no, 1 = yes _____ 02			
Was the primary tumor removed: 0 = no, 1 = yes _____ 03			
If yes,			
Specify type of surgery: 1 = lumpectomy/quadrantectomy, 2 = mastectomy _____ 04			
Was sampling of the surgical bed done: 0 = no, 1 = yes _____ 05			
If yes, the result is: 1 = negative, 2 = positive _____ 06			
Was a residual tumor persisting after chemotherapy: _____ 07			
0 = no 1 = yes, CIS 2 = yes, invasive cancer 3 = yes, both, CIS and invasive cancer			
If CIS,			
Longest dimension of the largest tumor in situ _____ mm _____ 08			
Surgical margins: 1 = negative, 2 = positive _____ 09			
If negative, minimal distance to CIS (if applicable) _____ mm _____ 10			
If positive, CIS is: 1 = focal, 2 = diffuse _____ 11			
If invasive cancer,			
Tumor presentation: _____ 12			
1 = very few scattered tumor cells left: near complete pathological remission 2 = residual tumor left with tumor cell alterations consistent with chemotherapy effect 3 = residual tumor left without tumor cell alterations			
Type of tumor: 1 = uni-focal, 2 = multi-focal _____ 13			
Longest dimension of the largest invasive tumor _____ mm _____ 14			
Surgical margins: 1 = negative, 2 = positive _____ 15			
If negative, minimal distance to invasive cancer (if applicable) _____ mm _____ 16			
If positive, Invasive cancer is: 1 = focal, 2 = diffuse _____ 17			
Proportion of invasive cancer compared to total tumor surface _____ % _____ 18			
Histological type: _____ 19			
1 = invasive ductal carcinoma 2 = invasive lobular carcinoma 3 = other, specify: _____] 20			

Please complete & attach all pages up to page 2 of this form

(10994) Date: ___/___/___

Investigator's signature : _____



END OF TREATMENT FORM

INSTRUCTIONS: Please complete this form at the end of neoadjuvant chemotherapy (for any reason) and return it as soon as possible to: EORTC DATA CENTER (Breast Cancer Group Data Manager) • Avenue E. Mounier, 83, BP 11 • 1200 - Brussels • Belgium

EORTC SEQUENTIAL EVENT NO. GIVEN AT REGISTRATION	PATIENT INITIALS CAPITAL LETTERS	DATE OF BIRTH D D M M Y Y Y Y	PATIENT HOSPITAL CHART NUMBER
INSTITUTION : _____	INST. N°: _____	RESPONDING PHYSICIAN: _____	_____

Date last protocol chemotherapy was given (dd/mm/yyyy) _____] 01

Total number of treatment cycles given _____] 02

Reason for going off protocol treatment: _____] 03

- 1 = normal completion of protocol treatment
- 2 = disease progression/ relapse during active treatment/ death due to PD (please fill out a Tumor assessment form 6)
- 3 = toxicity/ side effects/ complications/ death due to toxicity (please fill out a Toxicity form 5)
- 4 = patient withdrawal or refusal of protocol therapy
- 5 = death on study due to other cause, specify: _____] 04
- 6 = lost to follow-up
- 7 = major protocol violation, specify: _____] 05
- 8 = other, specify: _____] 06

If patient died, please fill out a Death form 99

Left ventricular ejection fraction at rest: 1 = normal, 2 = abnormal _____] 07

If abnormal, please specify grade (according to CTC scale version 2.0) _____] 08

Planned Loco-Regional treatment: _____] 09

- 1 = randomisation in the study 10994
- 2 = breast conservative treatment
- 3 = radical mastectomy

Date: ___/___/___

Investigator's signature : _____



**ONE YEAR POST-CHEMOTHERAPY
ASSESSMENT FORM**

INSTRUCTIONS: *This form should be completed for all patients entered in this trial.
Please fill out this form 1 year after the last cycle of chemotherapy and return it as soon as possible to :
EORTC DATA CENTER (Breast Cancer Group Data Manager 10994 trial) # Avenue E. Mounier, 83, BP 11
1200 Brussels # Belgium*

EORTC SEQUENTIAL IDENTIFICATION GIVEN AT REGISTRATION	PATIENT CODE CAPITAL LETTERS	DATE OF BIRTH D D M M Y Y Y Y	PATIENT HOSPITAL CHART NUMBER
INSTITUTION : _____	DEPT. N°: _____	RESPONSIBLE PHYSICIAN : _____	_____

Date of clinical assessment (*) (dd/mm/yyyy) _____ 01

(*) Please consider an evaluation point 1 year after the last cycle of chemotherapy

Was the patient premenopausal before chemotherapy: 0 = no, 1 = yes _____ 02

If no : Please complete only part 2 of this form

If yes : Please complete both part 1 and part 2 of this form

1. FOR PATIENTS WHO WERE PREMENOPAUSAL BEFORE CHEMOTHERAPY

Did the patient become menopausal after chemotherapy : 0 = no, 1 = yes, 8 = not applicable _____ 03

If no, was the patient treated with LHRH analogues after chemotherapy: 0 = no, 1 = yes, 8 = not applicable _____ 04

If yes, date of initiation (dd/mm/yyyy) _____ 05

Was the postchemotherapy menopausal status verified by lab examination: 0 = no, 1 = yes, 8 = not applicable _____ 06

2. FOR ALL PATIENTS RANDOMIZED IN THIS TRIAL

Did the patient receive any (**) maintenance endocrine treatment: 0 = no, 1 = yes _____ 07

If yes, date of initiation (dd/mm/yyyy) _____ 08

(**) Any type of maintenance endocrine treatment: - Tamoxifen
- Tamoxifen followed by an Aromatase Inhibitor (AI)
- Other

Was the HER2 status tested : 0 = no, 1 = yes _____ 09

If yes, what was the result of the HER2 test _____ 10

1. Negative
2. Positive : IHC 3+
3. Positive : IHC 2+ and FISH +
4. Positive : FISH + only
5. Positive : Other

Was the patient treated with Trastuzumab (Herceptin) in the adjuvant setting: 0 = no, 1 = yes, 8 = not applicable _____ 11

If yes, date of initiation (dd/mm/yyyy) _____ 12

(10994) Date: ___/___/___

Investigator's signature : _____



FOLLOW UP FORM

INSTRUCTIONS: Please complete this form at each follow-up visit according to protocol schedule and return it as soon as possible to: **EORTC DATA CENTER (Breast Cancer Group Data Manager)** • Avenue E. Mourier, 83, BP 11 • 1200 - Brussels • Belgium

EORTC SEQUENTIAL EVENT NO. <input type="checkbox"/> GIVEN AT REGISTRATION	PATIENT CODE <input type="checkbox"/> CAPITAL LETTERS	DATE OF BIRTH <input type="checkbox"/> D D M M Y Y Y Y	PATIENT HOSPITAL CHART NUMBER _____
INSTITUTION : _____		INST. N ^o : <input type="checkbox"/>	RESPONSIBLE PHYSICIAN : _____

Survival status: 1 = alive, 2 = dead, 3 = lost to follow-up _____ 01

Date of last contact alive or date of death (dd/mm/yyyy) _____ 02

IF PATIENT DIED, PLEASE FILL OUT A DEATH FORM (99)

Did the patient receive endocrine therapy since last follow-up: 0 = no, 1 = yes _____ 03

Date of last clinical assessment (dd/mm/yyyy) _____ 04

Has the patient been diagnosed with her first loco-regional recurrence

since submission of the last follow-up form: 0 = no; 1 = yes; 2 = not applicable, already reported _____ 05

If yes, date of loco-regional relapse (dd/mm/yyyy) _____ 06

Specify site: Ipsilateral breast: 0 = no, 1 = yes _____ 06

Chest wall: 0 = no, 1 = yes _____ 07

Axillary nodes: 0 = no, 1 = yes _____ 08

Internal mammary nodes: 0 = no, 1 = yes _____ 09

Infraclavicular nodes: 0 = no, 1 = yes _____ 10

Supraclavicular nodes: 0 = no, 1 = yes _____ 11

Other: 0 = no, 1 = yes _____ 12

If yes, please specify: _____] 13

Has the patient been diagnosed with her first distant recurrence

since submission of the last follow-up form: 0 = no; 1 = yes; 2 = not applicable, already reported _____ 14

If yes, date of distant relapse (dd/mm/yyyy) _____ 14

Specify site: Soft tissue: 0 = no, 1 = yes _____ 15

Visceral: 0 = no, 1 = yes _____ 16

Skeletal: 0 = no, 1 = yes _____ 17

CNS: 0 = no, 1 = yes _____ 18

Other: 0 = no, 1 = yes _____ 19

If yes, please specify: _____] 20

Has the patient been diagnosed with a new primary cancer

since submission of the last follow-up form: 0 = no; 1 = yes; 2 = not applicable, already reported _____ 21

If yes, date of new primary diagnosis (dd/mm/yyyy) _____ 25

Specify site: _____] 22

(10994) Date: ___/___/___

Investigator's signature : _____

Annexe 3 : Protocole étude EORTC 10994/BIG 1-00, recommandations pour la radiothérapie adjuvante.

5.2.2. GUIDELINES FOR RADIOTHERAPY

5.2.2.1 Radiotherapy equipment should in all cases furnish megavoltage beams, namely telecobalt, high energy x-rays, and electron beams. Interstitial brachytherapy may be used for localised small-volume « boost » treatment. The use of modern treatment planning techniques, including simulation (either conventional simulator or CT-based simulation) and computer-assisted dosimetric calculations, is required.

5.2.2.2 Choice of target volumes depend upon the clinical presentation and the extent of surgery, if any:

- In the event of breast preservation (either with or without surgery), the **entire breast and underlying chest wall** must be irradiated.
- After mastectomy, **chest wall** irradiation will be given to all patients with locally advanced cancers ; for « large operable » lesions, the indication for chest wall irradiation will be assessed on a case-by-case basis by the treating radiation oncologist.
- After axillary clearance (at least level I-II), **axillary irradiation** may be omitted if adequate control is expected without radiotherapy. Its use is optional at the discretion of the treating radiation oncologist. In the event of more limited axillary surgery, axillary irradiation is generally recommended, especially if nodal positivity is demonstrated. If axillary surgery is not performed, the axilla must be irradiated.
- **Supra- and infraclavicular irradiation** is generally recommended for the patient population in this study. Irradiation of the ipsilateral **internal mammary nodes (IMN)** is optional, but should not unduly compromise the homogeneity of radiotherapy given to the breast and chest wall, and must be planned in such a way as to minimize radiation exposure to lung and heart. Internal mammary irradiation may be reasonable in patients with locally advanced disease, or those having clinical or histological axillary nodal involvement, particularly in the event of central or medial tumor location.

5.2.2.3 Beam arrangements and dose specification

- The **breast and underlying chest wall** are treated with two tangential photon beams, whose deep edges may be opposed to minimize lung irradiation. Both fields are to be treated daily. A half-beam technique is permissible. Breast dose should be prescribed at the intersection of the beam axes (ICRU 29). If this point is judged to be too close to the skin, or if a half-beam technique is used, the dose may be prescribed at a point in the center of the breast. Homogeneity guidelines recommend that dose within the target volume be within +10% and -5% of the prescribed dose. Wedge filters may be needed to achieve this goal. A computer-generated dose distribution is required in the central plane, and dose distribution calculations in two off-axis planes are recommended (but not required). Appropriate bolus should be used in cases with skin involvement.
- For **chest wall irradiation after mastectomy** tangential beams can be used, as described above, or electron beams of appropriate energy may be employed. The target volume should encompass the surgical scar and the skin flaps delimiting the implantation site of the amputated breast, with adequate margins. Bolus should be used as clinically indicated. If electron beams are used, dose prescriptions should follow recommendations of ICRU 54.

Electron energy should be chosen so that the 85% isodose corresponds to the mid-point of the ribs.

- Axillary **irradiation** is generally accomplished with the same anterior photon beam used for **supra/infraclavicular irradiation**, but will usually require an additional posterior beam to bring the dose at axillary mid-plane to the level of the prescribed dose. The supraclavicular dose is prescribed at a depth of 3 cm. Angling of the supraclavicular field to minimize esophageal and spinal cord irradiation is allowed.
- **Internal mammary irradiation** aims to treat the IMN in the first 4 ipsilateral interspaces, which are assumed to be situated at 3 cm from the midline, and at 3 cm depth. Use of an 5-cm-wide anterior field of appropriate length (bordering medially on the midline) is acceptable, but the IMN may also be included in the tangential beams used to irradiate the breast/chest wall. Other techniques are also acceptable if they conform to the guidelines of EORTC Protocol 22922/10925. Actual depth and location of the nodes may vary considerably, especially if the breast is in place. Use of imaging techniques for treatment planning is recommended. If a direct IM field is used, an appropriate mixture of photon and electron beams should be used to minimize cardiac irradiation.
- **Boost irradiation** includes the breast tumor bed in patients having had conservation surgery, and all sites of gross initial disease (prior to chemotherapy) that had not been excised. Boost irradiation can be given with localised megavoltage beams (preferably electrons, if feasible) or with interstitial brachytherapy. Boost volumes should include suspected residual disease with 2 cm circumferential margins (for the breast boost deep and superficial margins will be narrower).

5.2.2.4 Prescribed doses

- The **recommended** dose to the prescription point in all treatment volumes (breast/chest wall, axilla, infra/supraclavicular, IMN) is 50 Gy, given in 25 daily fractions of 2 Gy, five times weekly. Alternative dose prescriptions include 50.4 Gy (28 x 1.8 Gy, 5 times weekly), or 45 Gy (18 x 2.5 Gy, 4 times weekly). Other fractionation schedules can be considered by a study investigator. After conservation surgery, breast boost dose should be 16 Gy (8 x 2 Gy) for external beam and 16 Gy (Paris system) for low-dose interstitial boost. An equivalent dose for high-dose-rate brachytherapy will be established.
- Areas of unexcised initial gross disease in the breast/chest wall should receive boosts of 20-26 Gy. Boosts to unexcised initial gross disease in nodal areas should be limited (e.g. to 10-16 Gy) according to considerations of normal tissue tolerance (plexus).

Predictive factors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a retrospective analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study.

Abstract

Purpose: Neoadjuvant chemotherapy is now the gold standard treatment of locally advanced breast cancers. Clinical and pathological predictive factors of locoregional recurrence (LRR) must be identified to guide the adjuvant radiotherapy decisions. The objective of this thesis is, after a review of the literature, to identify those factors through the analysis of a multicentric phase III trial (EORTC 10994).

Methods: Patients received neoadjuvant chemotherapy, surgery and adjuvant radiotherapy. Some of the patients with HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) positive cancer also received adjuvant trastuzumab. A multivariate analysis was used to identify predictive factors of LRR. The primary endpoint was time to LRR as first event.

Results: The median follow-up was 4.8 years. In 1553 eligible patients, 76 LRR occurred, with a 5-year cumulative incidence of 4.9% (95% CI [3.76-6.04]). In multivariate analysis, breast cancer subtype was a significant predictor of LRR ($p < 0.0001$), with Hazard Ratio (HR) of 6.44 (95% CI [2.83-14.69]) for triple negative, 6.26 (95% CI [2.81-13.93]) for HER2+ without trastuzumab (T), and 3.37 (95% CI [1.10-10.34]) for HER2+ with T cancers. Pathological response was also associated with significantly higher risk of LRR in case of ≥ 4 pathologically positive nodes, HR 2.43 (95% CI [1.34-4.40], $p < 0.0001$). Age, cT and cN status, histological type, type of surgery and surgical margins were not significant predictors.

Conclusion: Breast cancer subtype (HER2+ and triple negative) and pathological response are predictive factors of LRR after neoadjuvant chemotherapy. Other studies are required to identify a subgroup of patients with low risk of LRR and for whom adjuvant radiotherapy would not be mandatory.

1. Introduction

Neoadjuvant chemotherapy is a well-established treatment of large operable and locally advanced breast cancers. Adjuvant radiotherapy indications after initial systemic treatment are, for now, based on the standard radiation indications [1,2]. However, none of the studies that led to these indications included patients receiving neoadjuvant chemotherapy [3,4], without taking into account the pathological response of the tumour to neoadjuvant chemotherapy. A pathological complete response (pCR) can indeed be seen in up to 50% cases, depending on breast cancer subtypes. In that situation, one may question the persistent relevance of adjuvant radiotherapy, with the underlying idea to spare some selected patients from it. The identification of patient subgroups with a low risk of locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy seems a prerequisite before developing therapeutic escalation studies.

Several retrospective studies were conducted to identify predictors of LRR [5-13], in which clinical factors were found, such as age and initial clinical tumour and nodal stage, as well as pathological factors related to tumour response.

In that purpose, the NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) pooled data of over 3000 patients from two of their prospective trials (NSABP B-18 [14], NSABP B-27 [15]). Several predictive factors of 10-year LRR risk were identified: age <50 years (after lumpectomy), clinical tumour size >5 cm (after mastectomy), clinical nodal status (cN+), pathological breast tumour response (ypT+) and pathological nodal status (ypN+) [16].

In order to bring our contribution to this issue, we conducted a retrospective analysis using data from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. This prospective study aimed to test the hypothesis of TP53 mutated tumours' resistance to anthracyclines and sensitivity to taxanes. This hypothesis was not confirmed [17].

Regarding the search for predictors of LRR, the EORTC trial provides at least two advantages over the NSABP study.

First, patients were treated more recently, with significant therapeutic implications. Adjuvant radiotherapy was more widely used in the EORTC trial, with strict guidelines provided in the study protocol (see Appendix). About adjuvant endocrine therapy, practices have been refined since NSABP trials: in NSABP B-18 trial, only over-50-year-old patients received tamoxifen, while in NSABP B-27 trial all patients received tamoxifen concurrently

with neoadjuvant chemotherapy, regardless of the Oestrogen Receptor (ER) and Progesterone receptor (PR) status. In EORTC trial, tamoxifen (or aromatase inhibitors for postmenopausal patients) was given to all patients with positive ER and/or PR cancers. In addition, some of the patients with Human Epidermal growth factor Receptor-2 positive (HER2+) cancer received adjuvant trastuzumab in EORTC trial.

The second advantage of this trial is that ER, PR and HER2 status at diagnosis were available for all patients. In NSABP trial, diagnosis was mostly made with fine needle aspiration (FNA) and information about ER and PR was only sought on surgical specimen. Thus, these data are missing for patients who achieved a pCR. HER2 status was not assessed, as NSABP trials had been conducted before the era of trastuzumab.

Our aim is to examine rate and patterns of LRR in large operable or locally advanced breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy and to identify predictive factors of LRR.

2. Methods

2.1. Study design, eligibility and treatments

Eligible patients were less-than-71-year-aged women, suitable for chemotherapy, with a large operable, inflammatory or locally advanced histologically-proven invasive breast carcinoma. After neoadjuvant chemotherapy, patients underwent mastectomy or conservative surgery, adjuvant radiotherapy and hormonotherapy, following the protocol guidelines. Patients with human epidermal-growth receptor2-positive (HER2+) tumours were allowed to enter adjuvant clinical trials assessing trastuzumab or to receive this treatment in the adjuvant setting once it became standard practice, but none received neoadjuvant trastuzumab. The trial was approved by national and/or local ethics committees in all participating centres. Before registration, all of the patients gave signed informed consent for the clinical trial and for research on tumour samples.

For this study, we selected patients from the initial population based on the following criteria: (i) patients who received at least one cycle of neoadjuvant chemotherapy and who did undergo surgery; (ii) patients who didn't receive radiotherapy before surgery; (iii) patients without any disease progression before surgery; (iv) patients without inflammatory breast cancer (cT4d).

2.2. Objectives and endpoints:

The primary objective of this analysis was to identify predictive factors of locoregional recurrence (LRR) as first relapse after neoadjuvant chemotherapy. The secondary objective was to describe the rate and patterns of LRR as first relapse after neoadjuvant chemotherapy.

The endpoint was the time to LRR, defined as the time in days from the date of surgery to the date of first event. The only event of interest for this endpoint is locoregional recurrence as first relapse. Patients who died or experienced a distant relapse or a second primary cancer prior to or within a window of 2 months following a locoregional relapse (according to STEEP system [18]), are considered as having had a competing risk. Patients without an event of interest or a competing risk event are censored at their last follow-up date.

2.3. Pathological assessment

Because information on Ki-67 was not available from data collected within the main TP53 study, we replaced Ki-67 by histological grade in order to classify tumours in a simplified intrinsic subtype's classification, as suggested by the St Gallen 2011 consensus [19]. HER status was defined positive in case of 3+ result in IHC and/or amplification in FISH.

Adjuvant trastuzumab was introduced as a new standard of care for HER2-positive patients during the course of the EORTC 10994/BIG 1-00 trial. Therefore, not all HER2+ patients in this study received adjuvant trastuzumab. There is an obvious correlation between HER2 status and trastuzumab treatment. To improve the interpretation of the potential effect of trastuzumab and avoid any confusion bias, we merged the coding of adjuvant trastuzumab with breast cancer subtypes, creating two subgroups: "HER2+ patients with trastuzumab" (HER2+ T+) and "HER2+ patients without trastuzumab" (HER2+ T-). The classification used in this analysis is displayed in table 1.

Pathological complete response (pCR) was defined as no evidence of residual invasive cancer (or very few scattered tumour cells) in the primary tumour, with or without residual ductal carcinoma in situ (DCIS), and in axillary lymph nodes (ypT0/is ypN0) (US FDA suggested definition [20]).

Surgical margins were defined as negative (R0) when no invasive or in situ carcinoma cell was seen on the inked section, or as positive (R1) otherwise.

2.4. Statistical analysis

All the statistical analysis were performed using the SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

The median follow-up and LRR cumulative incidence curves were generated using Kaplan Meier method. The following variables were tested as potential predictive factors for LRR as first event: age at diagnosis (≤ 40 , 41-50, 51-70), clinical nodal status (cN) (N0, N+), clinical tumour status (cT) (T1-2, T3, T4), type of surgery (lumpectomy/quadrantectomy, mastectomy), histological type (ductal, lobular, other), breast cancer subtype/adjuvant trastuzumab (luminal A, luminal B (HER2-), HER2+ T-, HER2+ T+, triple negative, unknown), pathological tumour/nodal status after neoadjuvant chemotherapy (ypT0/is ypN0, ypT+ (any size) ypN0, ypTx (any size) ypN+ 1-3 nodes, ypTx (any size) ypN+ ≥ 4 nodes), surgical margins (R0, R1).

A backward model selection procedure was conducted starting from a full multivariate Fine and Gray model. The selection procedure was stopped when all remaining factors in the model were significant at the 5% level according to the 2-sided Fine and Gray test p-value. The prognostic effect of these factors was quantified by means of the competing risk adjusted HR estimate with its 95% confidence interval in the final multivariate Fine and Gray model. These remaining factors were considered independent predictors for locoregional recurrence as first relapse after neoadjuvant chemotherapy in this analysis. Patient with missing value(s) for (one of) the considered variables were excluded from the primary analysis. An "unknown" category was created in breast cancer subtypes for patients having missing ER, PR or HER2 status in order not to discard too much data. A sensitivity analysis was done, using a Cox model in which the competing events were censored, in order to validate our results. An internal validation was also conducted via bootstrap resampling, to confirm the stability of the remaining factors.

3. Results

3.1. Characteristics of the patient population

Of the 1856 patients originally randomised, 1553 patients were eligible for our analysis. The reasons for ineligibility are provided in the consort diagram (figure 1). The patients and tumours clinicopathological characteristics are displayed in table 2.

3.2. Five-year rate and cumulative incidence of locoregional recurrence

Median follow-up was 4.8 years (95% CI [4.6-4.9]) from date of randomisation. Locoregional recurrences as first event were observed in 76 patients, with a 5-year LRR rate of 4.90% (95% CI [3.76-6.04]). Table 2 shows rates of LRR as first relapse according to patients and tumours characteristics. Competing events (distant relapse, second cancer or death) were observed in 349 patients. Cumulative incidence curves of LRR as first event and of competing events are reported in figure 2.

3.3. Description of locoregional recurrences

Details of LRR are provided in table 3. Of the 76 observed LRR, 55 (72.4%) were local recurrences (31 in ipsilateral breast, 24 on chest wall) and 25 (32.9%) regional recurrences (11 in axillary nodes, 12 in infra/subclavicular nodes, 3 in internal mammary nodes). Local recurrences were preferentially isolated (47/55 cases (85%)), while regional axillary node recurrences were frequently accompanied by another site of relapse (13/26 cases (50%)). Infra/subclavicular node recurrences were more often isolated. Locoregional relapses predominantly occurred in the first 3 years of follow up. However, some LRR were observed over 7 years after date of surgery.

3.4. Predictive factors of locoregional recurrence

Because of too many missing data, 48 of the 1553 eligible patients were excluded for the principal multivariate analysis (figure 1). Multivariate analysis results are displayed in table 4. Two factors were identified as being independent predictors of LRR as a first event after

neoadjuvant chemotherapy: molecular subtype (with or without trastuzumab for HER2+ cancers) and pathological response ($p < 0.0001$ for both factors).

Taking luminal A tumours as reference, triple negative, HER2+ T- and HER2+ T+ subtypes had a significant higher risk of LRR (HR 6.44 (95% CI [2.83–14.69]), 6.26 (95% CI [2.81–13.93]) and 3.37 (95% CI [1.10–10.34]) respectively). Although no direct comparison could be made between these various subtypes, the risk of LRR was lower among patients with HER2 positive cancer when adjuvant trastuzumab was received.

Concerning the pathological response, the main difference is driven by the increased risk of LRR for the ypTx (any size) ypN+ ≥ 4 nodes patients compared to pCR patients (HR 2.43, 95% CI [1.34–4.40]). Residual primary breast tumour (ypT+ ypN0) and pathological involvement of 1 to 3 nodes (ypTx (any size) ypN+ 1-3 nodes) were not identified as predictors of 5-year LRR rate.

The other tested factors, i.e. age, clinical tumour status, clinical nodal status, histological type, type of surgery and surgical margins were not significantly associated with LRR in this analysis.

Validation by Cox model regression and bootstrap resampling confirmed those results and their stability (annexe 1).

4. Discussion

The first remarkable observation of our study is the low 5-year LRR rate (4.90%, with only 76 LRR as first event). For the record, breast MRI were exceptionally performed at that time. Insertion of radiopaque markers within the tumour was rarely used.

In first retrospective studies led to identify predictors of LRR, this rate was higher, starting from 27% to 10% [5-8]. The 5-year LRR rate decreased in recent publication, found between 11% and 4.6% [9-13]. This diminution may be explained by the evolution of adjuvant treatments, with wider and better codified indications of radiotherapy, progress on hormone therapy and the emergence of trastuzumab.

Some retrospective studies suggested a potential impact of adjuvant radiotherapy, especially nodal irradiation, on local control [21-23,10] and overall survival [21]. In EORTC trial, precise guidelines for adjuvant radiotherapy were provided (annexe 2). However, recommendations' observance was not registered in this study.

As described above, the indications of adjuvant hormone therapy have also evolved in recent years. Tamoxifen was previously administered only to over-50-year-old patients, regardless of ER and PR status. In the EORTC study, all patients whose tumours expressed ER and/or PR received tamoxifen (or aromatase inhibitor for postmenopausal women).

Adjuvant trastuzumab was introduced as a new standard of care for HER2+ patients during the course of the EORTC 10994/BIG 1-00 trial [24,25]. Among the 362 patients with HER2+ breast cancer, 111 received adjuvant trastuzumab. Trastuzumab was not given before surgery. The specific impact of trastuzumab on LRR was indirectly studied in our analysis. We decided to merge trastuzumab with our definitions of HER2 subtype, in order to avoid any confusion bias. No direct comparison could be made between the breast cancer subtypes groups, for that matter between HER2+ T+ and HER2+ T- subtypes. Nonetheless, LRR estimated risk was nearly twice higher for HER2 T- than for HER+ T+ cancers. Adjuvant trastuzumab certainly took part in these results. Its protective effect had already been suggested in recently published retrospective studies [12,13]. In a Korean study, breast cancer HER2-positive subtype was also splitted according to adjuvant trastuzumab (HER2+ T+ and HER2+ T-). In multivariate analysis, only triple negative and HER2+ T- subgroups were significantly associated with higher risk of LRR [13].

The second major information of our study is the demonstration statistically predictive role of breast cancer subtypes on LRR risk after neoadjuvant chemotherapy, particularly for triple negative, HER2+ T- and HER2+ T+ subtypes. For the record, breast cancer subtypes were not analysed in NSABP study [16]. The role of subtypes on LRR risk had been suggested in smaller retrospective studies [10,11]. Our analysis corroborated these initial results with greater robustness, as made from a larger and prospective cohort.

Luminal A cancers, showing lower LRR rate, were chosen as reference for this analysis. However, breast luminal A and B cancers continue to relapse beyond 5 years after the initial diagnosis, whereas relapses of other subtypes are rare. Hence, another analysis of the EORTC study based on long-term follow-up data is planned in 2017.

The main limitation of this study is the few events of interest, with 76 LRR as first relapse in a population of 1553 patients. Some tested factors accounted very few patients, meaning very few events. Thereby, the analysis was only powered to pick up large effects for such small groups. For example, cT4 tumours and R1 surgical margins, in which 15 and 9 events of interest respectively observed, only approached significance (HR 2.16 (95% CI [1.01-4.61]))

and 1.68 (95% CI [0.75-3.75]) respectively). Age >50 years nearly showed a protective effect in comparison to age ≤40 years, with a HR of 0.61 (95% CI [0.34-1.12]). Thus, several tested factors were not retained in multivariate analysis, while they had previously been identified in literature, such as surgical margins, age, clinical tumour status (cT) and clinical nodal status (cN) [5-7,9,12,13,16]. Long term follow-up data are being recovered and will enrich our results.

In return, the association found in our study between 5-year LRR risk and breast cancer subtypes on one hand and pathological response on the other hand, is particularly strong. The reliability and stability of our analysis has been confirmed by a Cox model regression and a bootstrap resampling of these 2 factors.

The second factor isolated in multivariate analysis was pathological response, more specifically the ypTx (any size) ypN+ ≥4 nodes subgroup. Our finding is consistent with literature, pathological nodal involvement having already been identified as a predictor of LRR, even more when ≥4 nodes were involved [5,6,11,16]. In our study, ypTx (any size) ypN+ 1-3 nodes and ypT+ ypN0 subgroups were not significant, while they had already been isolated in literature [7,16]. On the contrary, patients from those subgroups experienced less LRR than patients with a pCR. These results are very surprising and must be taken cautiously because they could wrongly suggest that pCR increases the risk of LRR. Pathological complete response is known to be a protective factor for LRR risk [11,12,16] and tends to become a surrogate factor to survival for future trials, as proposed by the FDA [20]. This is even more surprising, knowing that pCR was found to have positive impact on progression free survival in this same cohort [26], regardless of breast cancer subtypes. The short follow-up and low number of events explains our finding, which will be re-tested, based on long term follow up data.

No low risk of LRR subgroup could be identified through this analysis. In the NSABP study, a nomogram was created showing probability of LRR curves according to the type of surgery and the different clinical and pathological predictive factors identified in multivariate analysis. Patients without clinical node involvement and experiencing pCR had the lowest probability of LRR. It is worth noting that this probability was higher, crossing the 10% risk limit for cN+ patients experiencing pCR after lumpectomy [16]. This nomogram could be useful, if tested and validated on other populations. Indeed, NSABP study's patients had

lower initial stage cancers in comparison to our patients. Moreover, breast cancer subtypes were not included in this estimation of LRR risk.

Our finding and the current state of knowledge does not allow to omit adjuvant radiotherapy, even when a pCR is observed. The NSABP B-51/RTOG 1304 trial, currently recruiting patients, will enlighten the indications of adjuvant radiotherapy in case of pCR after neoadjuvant chemotherapy in cN+ patients. Pending this trial results, indications of adjuvant radiotherapy must be decided very cautiously and must take into account the other identified predictive factor, breast cancer subtypes particularly.

5. Conclusion

Despite the low number of events observed in our analysis, we clearly and strongly identified triple negative and HER2 positive breast cancer subtypes, regardless of adjuvant trastuzumab treatment, as negative predictors of LRR. Pathological involvement of at least 4 nodes was also found to be predictive of a higher LRR risk. Some patients experienced a LRR even if a pCR was obtained after neoadjuvant chemotherapy. Our results will be confirmed once long-term follow up data will be available. On the basis of actual knowledge, a de-escalation of adjuvant radiotherapy indications should not be considered outside of a prospective trial.

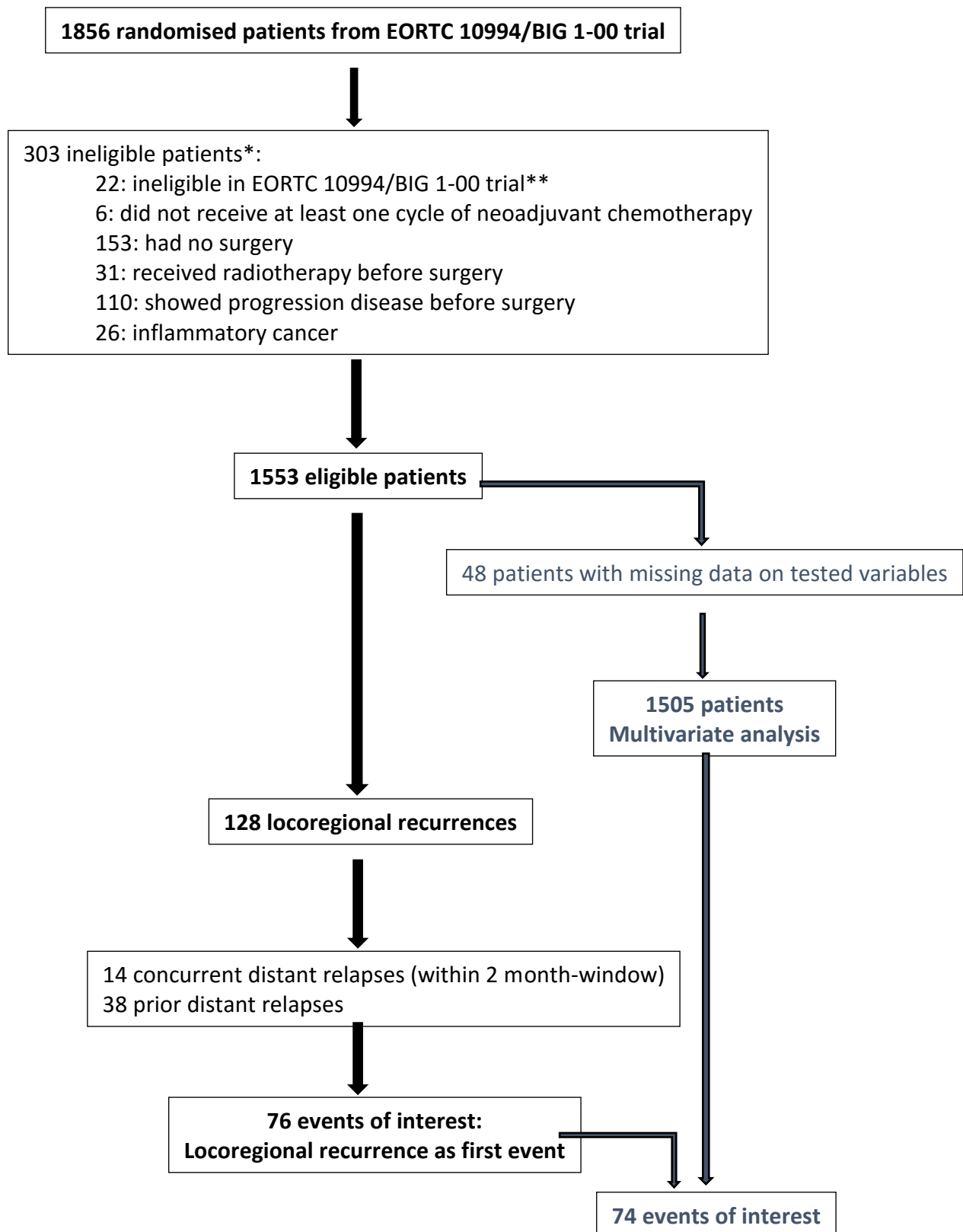
Tables and figures

Table 1: Breast cancer subtypes classification, considering adjuvant trastuzumab treatment.

Subtypes	ER	PR	HER2	Grade	Adjuvant trastuzumab	
Luminal A	+	And/or	+	-	1 or 2	-
Luminal B HER2-	+	And/or	+	-	3	-
HER2 + T +	Any		Any	+	1, 2, 3 or X	+
HER2 + T -	Any		Any	+	1, 2, 3 or X	-
Triple negative	-		-	-	1, 2, 3 or X	-
Unknown	X		X	X	1, 2, 3 or X	-

Abbreviations: ER: oestrogen receptors, PR: progesterone receptors, HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, T: trastuzumab, X: unknown.

Figure 1: Consort diagram



Legend: *Patients can be excluded for more than one criteria. ** Ineligibility reasons in EORTC 10994 trial are displayed in figure 2 of the publication [17].

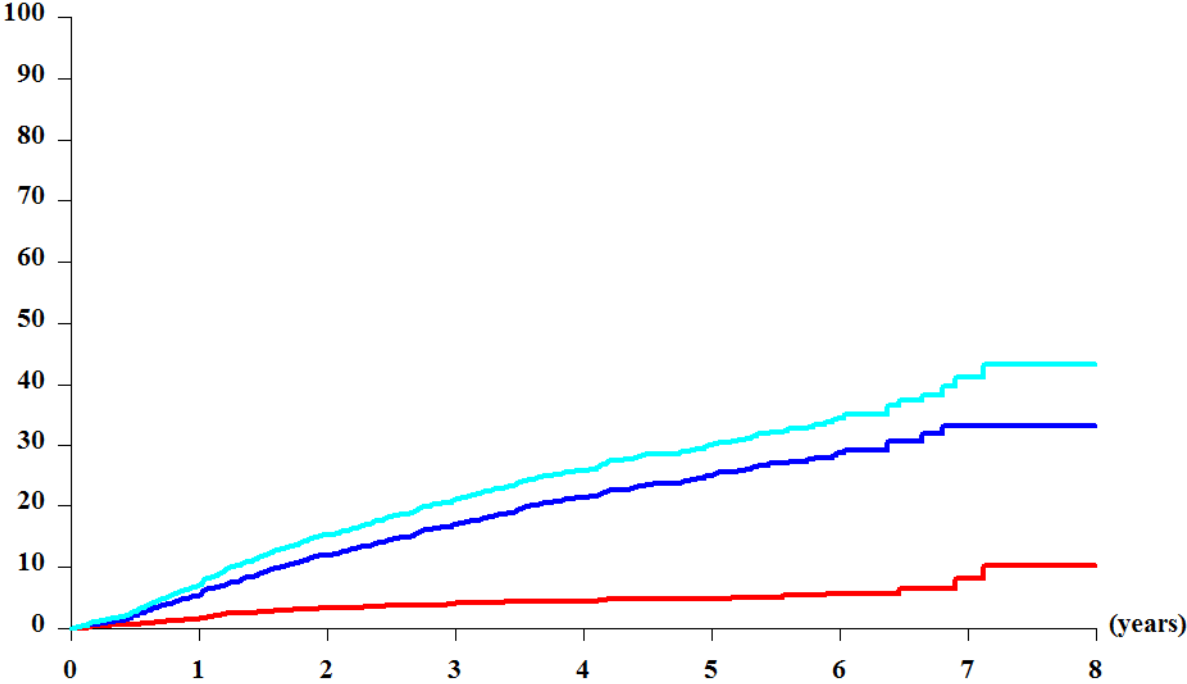
Table 2: Patients and tumours characteristics

Characteristics	LRR as first event		Total (N = 1553)
	No (N = 1477) N (%)	Yes (N = 76) N (%)	N (%)
Age at diagnosis (years)			
≤ 40	292 (93.3)	21 (6.7)	313 (20.2)
41 - 50	579 (95.2)	29 (4.8)	608 (39.2)
51 – 70	606 (95.9)	26 (4.1)	632 (40.7)
Clinical tumour status (cT)			
cT1 – 2	837 (96.5)	30 (3.5)	867 (55.8)
cT3	487 (94.0)	31 (6.0)	518 (33.4)
cT4	152 (91.0)	15 (9.0)	167 (10.8)
cTx	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Clinical nodal status (cN)			
cN0	675 (96.7)	23 (3.3)	698 (44.9)
cN+	800 (93.8)	53 (6.2)	853 (54.9)
cNx	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Type of surgery			
Lumpectomy/quadrantectomy	690 (95.4)	33 (4.6)	723 (46.6)
Mastectomy	787 (94.8)	43 (5.2)	830 (53.4)
Histological type			
Ductal	1218 (94.7)	68 (5.3)	1286 (82.8)
Lobular	172 (96.6)	6 (3.4)	178 (11.5)
Other	75 (97.4)	2 (2.6)	77 (5.0)
Unknown	12 (100.0)	0 (0.0)	12 (0.8)
Histological grade			
1	109 (97.3)	3 (2.7)	112 (7.2)
2	703 (95.8)	31 (4.2)	734 (47.3)
3	457 (93.3)	33 (6.7)	490 (31.6)
NC	208 (95.9)	9 (4.1)	217 (14.0)
Breast cancer subtype/trastuzumab			
Luminal A	489 (98.4)	8 (1.6)	497 (32.0)
Luminal B (HER2-)	142 (96.6)	5 (3.4)	147 (9.5)
HER2+ T-	225 (89.6)	26 (10.4)	251 (16.2)
HER2+ T+	105 (94.6)	6 (5.4)	111 (7.1)
Triple negative	204 (91.1)	20 (8.9)	224 (14.4)
Unknown	312 (96.6)	11 (3.4)	323 (20.8)
Residual tumour size (ypT)			
ypT0/is	386 (94.8)	21 (5.2)	407 (26.2)
ypT < 20mm	487 (97.4)	13 (2.6)	500 (32.2)
ypT ≥ 20mm	536 (94.2)	33 (5.8)	569 (36.6)
Unknown	68 (88.3)	9 (11.7)	77 (5.0)

Characteristics	LRR as first event		Total (N = 1553)
	No	Yes	
	(N = 1477) N (%)	(N = 76) N (%)	N (%)
Pathological nodal status (ypN)			
ypN0	683 (96.3)	26 (3.7)	709 (45.7)
ypN+ 1–3 nodes	446 (97.0)	14 (3.0)	460 (29.6)
ypN+ ≥4 nodes	332 (90.5)	35 (9.5)	367 (23.6)
Unknown	16 (94.1)	1 (5.9)	17 (1.1)
Pathological response			
ypT0/is ypN0	267 (94.3)	16 (5.7)	283 (18.2)
ypT+ ypN0	416 (97.7)	10 (2.3)	426 (27.4)
ypTx ypN+ 1-3 nodes	446 (97.0)	14 (3.0)	460 (29.6)
ypTx ypN+ ≥4 nodes	332 (90.5)	35 (9.5)	367 (23.6)
Unknown	16 (94.1)	1 (5.9)	17 (1.1)
Surgical margins			
R0	1360 (95.4)	66 (4.6)	1426 (91.8)
R1	100 (91.7)	9 (8.3)	109 (7.0)
Unknown	17 (94.4)	1 (5.6)	18 (1.2)
Adjuvant trastuzumab in HER2+ tumours			
HER2+ T-	225 (89.6)	26 (10.4)	251 (16.2)
HER2+ T+	105 (94.6)	6 (5.4)	111 (7.1)
Adjuvant hormone therapy			
ER+ and/or PR+ without hormone therapy	22 (84.6)	4 (15.4)	26 (1.7)
ER+ and/or PR+ with hormone therapy	1020 (97.1)	30 (2.9)	1050 (67.6)
ER- and PR-	339 (90.2)	37 (9.8)	376 (24.2)
Unknown	96 (95.0)	5 (5.0)	101 (6.5)

Abbreviations: ER: oestrogen receptors; PR: progesterone receptors; HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2; T: trastuzumab; LRR: Locoregional Recurrence; R0: negative surgical margins; R1: positive surgical margins.

Figure 2: Cumulative incidence functions.



N	Number of patients at risk :						
1553	1433	1278	1023	686	424	158	32

Legend: (red) LoCOREGIONAL relapse as first relapse,
 (blue) competing events such as distant relapse or second cancer prior to or concurrent with LRR or death
 (cyan) all aforementioned events.

Table 3: Description of LRR as first event with the number of involved sites and the time to LRR from date of surgery, by site of relapse.

Site of LRR as first event	Number of involved sites		Total (N = 76) N (%)	Time to LRR from date of surgery (years)	
	1 site (N = 65) N (%)	≥ 2 sites (N = 11) N (%)		Median (95% CI)	Min – Max (years)
Ipsilateral breast	27 (87.1)	4 (12.9)	31 (40.8)	1.72 (1.16-2.35)	0.44-7.13
Chest wall	20 (83.3)	4 (16.7)	24 (31.6)	1.01 (0.53-1.20)	0.12-6.90
Axillary nodes	4 (36.4)	7 (63.6)	11 (14.5)	2.44 (0.26-4.17)	0.25-6.46
Internal mammary nodes	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (3.9)	1.15 (0.88-2.27)	0.88-2.27
Infraclavicular nodes	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (6.6)	2.44 (1.23-4.30)	1.23-4.31
Supraclavicular nodes	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (9.2)	1.18 (0.06-3.15)	0.06-4.31
Other*	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (9.2)	0.71 (0.30-4.12)	0.30-4.31

Abbreviations: LRR: Locoregional recurrence; Min: minimum; Max: maximum.

Legend: *Other sites: Skin (chest or of the left breast), cutaneous lymphangitis, node of some mm under the scar of the mastectomy, jugulo-carotidien, sub-pectoral nodes, nodes parotids region.

Table 4: Multivariate analysis for predictive factors of locoregional recurrence as first event at 5 years.

Potential predictive factors				Full Multivariate Fine and Gray model	Backward procedure selection	Final Multivariate Fine and Gray model	
	Patients (N (%)) (N = 1505)	LRR as first event (N (%)) (N = 74)	Competing events (N (%)) (N = 341)	HR (95% CI)	(Yes/No)	HR (95% CI)	2-sided p-Value (Gray test)
Age at diagnosis (years)							
≤ 40	303 (20.1)	21 (28.4)	82 (24.0)	1.00	No		
41 - 50	592 (39.3)	28 (37.8)	116 (34.0)	0.83 (0.45-1.54)			
51 – 70	610 (40.5)	25 (33.8)	143 (41.9)	0.61 (0.34-1.12)			
Clinical tumour status (cT)							
cT1 – 2	838 (55.7)	30 (40.5)	128 (37.5)	1.00	No		
cT3	507 (33.7)	29 (39.2)	153 (44.9)	1.50 (0.80-2.78)			
cT4	160 (10.6)	15 (20.3)	60 (17.6)	2.16 (1.01-4.61)			
Clinical nodal status (cN)							
cN0	674 (44.8)	23 (31.1)	101 (29.6)	1.00	No		
cN+	831 (55.2)	51 (68.9)	240 (70.4)	1.27 (0.75-2.13)			
Type of surgery							
Lumpectomy/quadrantectomy	702 (46.6)	33 (44.6)	106 (31.1)	1.00	No		
Mastectomy	803 (53.4)	41 (55.4)	235 (68.9)	0.71 (0.39-1.28)			
Histological type							
Ductal	1256 (83.5)	66 (89.2)	282 (82.7)	1.00	No		
Lobular	176 (11.7)	6 (8.1)	41 (12.0)	0.79 (0.34-1.86)			
Other	73 (4.9)	2 (2.7)	18 (5.3)	0.39 (0.10-1.63)			
Breast cancer subtype / trastuzumab							
Luminal A	491 (32.6)	8 (10.8)	83 (24.3)	1.00	Yes	1.00	< 0.0001
Luminal B (HER2-)	143 (9.5)	5 (6.8)	37 (10.9)	1.99 (0.64-6.17)		2.29 (0.76-6.97)	
						6.26 (2.81-	

HER2+ T-	245 (16.3)	25 (33.8)	84 (24.6)	5.70 (2.57-12.67)		13.93)	
HER2+ T+	105 (7.0)	5 (6.8)	18 (5.3)	3.15 (1.03-9.62)		3.37 (1.10-10.34)	
Triple negative	219 (14.6)	20 (27.0)	50 (14.7)	6.12 (2.67-14.01)		6.44 (2.83-14.69)	
Unknown	302 (20.1)	11 (14.9)	69 (20.2)	2.20 (0.88-5.47)		2.28 (0.93-5.63)	
Pathological response							
ypT0/is ypN0	278 (18.5)	16 (21.6)	24 (7.0)	1.00	Yes	1.00	< 0.0001
ypT+ ypN0	420 (27.9)	10 (13.5)	42 (12.3)	0.60 (0.26-1.37)		0.58 (0.26-1.28)	
ypTx ypN+ 1-3 nodes	450 (29.9)	14 (18.9)	121 (35.5)	0.68 (0.33-1.39)		0.74 (0.36-1.52)	
ypTx ypN+ ≥4 nodes	357 (23.7)	34 (45.9)	154 (45.2)	2.16 (1.11-4.02)		2.43 (1.34-4.40)	
Surgical margins							
R0	1398 (92.9)	65 (87.8)	309 (90.6)	1.00	No		
R1	107 (7.1)	9 (12.2)	32 (9.4)	1.68 (0.75-3.75)			

Abbreviations: HR: Hazard ratio, LRR: Locoregional recurrence, HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, T: trastuzumab.

Annexes

Annexe 1: Validity of our results: multivariate Fine and Gray model, Cox model and bootstrap process based on Cox model analysis.

	Multivariate Fine and Gray model		Multivariate Cox model*		Cox model Bootstrap
	Backward procedure selection (Yes/No)	Final 2-sided p-value (Gray test)	Backward procedure selection (Yes/No)	Final 2-sided p-value (Gray test)	(% of inclusion) (N = 5000)
Age at diagnosis	No		No		44.2
Clinical tumour status	No		No		58.3
Nodal tumour status	No		No		20.7
Histological type	No		No		8.8
Type of surgery	No		No		24.8
Breast cancer subtype/trastuzumab	Yes	< 0,0001	Yes	< 0,0001	99.9
Pathological response	Yes	< 0,0001	Yes	< 0,0001	98.5
Surgical margins	No		No		39.8

Legend: *where competing risks are censored.

Annexe 2: EORTC 10994/BIG 1-00, Protocol Guidelines for Radiotherapy.

(Voir annexe 3 de cette thèse)

References

- [1] BUCHHOLZ T. A., LEHMAN C. D., HARRIS J. R., POCKAJ B. A., KHOURI N., HYLTON N. F., MILLER M. J., WHELAN T., PIERCE L. J., ESSERMAN L. J., NEWMAN L. A., SMITH B. L., BEAR H. D. & MAMOUNAS E. P. 2008. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: A National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol*, 26(5), 791-797.
- [2] BESNARD S., CUTULI B., FOURQUET A., GIARD S., HENNEQUIN C., LEBLANC-ONFROY M., MAZEAU-WOYNAR V. & VERDONI L. 2012. Radiotherapy of invasive breast cancer: French national guidelines. *Cancer/Radiothérapie*, 16, 503–513.
- [3] DARBY S., MCGALE P., CORREA C., TAYLOR C., ARRIAGADA R., CLARKE M., CUTTER D., DAVIES C., EWERTZ M., GODWIN J., GRAY R., PIERCE L., WHELAN T., WANG Y. & PETO R., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet*, 378, 1707–1716.
- [4] MCGALE P., TAYLOR C., CORREA C., CUTTER D., DUANE F., EWERTZ M., GRAY R., MANNU G., PETO R., WHELAN T., WANG Y., WANG Z. & DARBY S., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 2014. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet*, 383(9935), 2127-2135.
- [5] BUCHHOLZ T. A., TUCKER S. L., MASULLO L., KUERER H. M., ERWIN J., SALAS J., FRYE D., STROM E. A., MCNEESE M. D., PERKINS G., KATZ A., SINGLETARY S. E., HUNT K. K., BUZDAR A. U. & HORTOBAGYI G. N. 2002. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol*, 20(1), 17-23.
- [6] GARG A. K., STROM E. A., MCNEESE M. D., BUZDAR A. U., HORTOBAGYI G. N., KUERER H. M., PERKINS G. H., SINGLETARY S. E., HUNT K. K., SAHIN A., SCHECHTER N., VALERO V., TUCKER S. L. & BUCHHOLZ T. A. 2004. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(1), 138-145.
- [7] CHEN A. M., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., THAMES H. D., OSWALD M. J., OUTLAW E. D., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., ROSS M. I., SINGLETARY S. E., AMES F. C., FEIG B. W., SAHIN A. A., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2004. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*, 22(12), 2303-2312.

- [8] HUANG E. H., TUCKER S. L., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., HORTOBAGYI G. N., BUZDAR A. U., VALERO V., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HUNT K. K., SAHIN A. A. & BUCHHOLZ T. A. 2005. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62(2), 351-357.
- [9] MITTENDORF E. A., BUCHHOLZ T. A., TUCKER S. L., MERIC-BERNSTAM F., KUERER H. M., GONZALEZ-ANGULO A. M., BEDROSIAN I., BABIERA G. V., HOFFMAN K., YI M., ROSS M. I., HORTOBAGYI G. N. & HUNT K. K. 2013. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg*, 257(2), 173-179.
- [10] WRIGHT J. L., TAKITA C., REIS I. M., ZHAO W., SAIGAL K., WOLFSON A., MARKOE A., MOLLER M. & HURLEY J. 2013. Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and post mastectomy radiation. *Cancer*, 119(1), 16-25.
- [11] CAUDLE A. S., YU T.-K., TUCKER S. L., BEDROSIAN I., LITTON J. K., GONZALEZ-ANGULO A. M., HOFFMAN K., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., BUCHHOLZ T. A. & MITTENDORF E. A. 2012. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*, 14(3), R83.
- [12] SWISHER S. K., VILA J., TUCKER S. L., BEDROSIAN I., SHAITELMAN S. F., LITTON J. K., SMITH B. D., CAUDLE A. S., KUERER H. M. & MITTENDORF E. A. 2016. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*, 23(3), 749-756.
- [13] JWA E., SHIN K. H., KIM J. Y., PARK Y. H., JUNG S.-Y., LEE E. S., PARK I. H., LEE K. S., RO J., KIM Y.-J. & KIM T. H. 2016. Locoregional Recurrence by Tumor Biology in Breast Cancer Patients after Preoperative Chemotherapy and Breast Conservation Treatment. *Cancer Res Treat*, [Epub ahead of print].
- [14] WOLMARK N., WANG J., MAMOUNAS E., BRYANT J. & FISHER B. 2001. Preoperative Chemotherapy in Patients with Operable Breast Cancer: Nine-Year Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 30, 96–102.
- [15] BEAR H. D., ANDERSON S., SMITH R. E., GEYER C. E. JR., MAMOUNAS E. P., FISHER B., BROWN A. M., ROBIDOUX A., MARGOLESE R., KAHLENBERG M. S., PAIK S., SORAN A., WICKERHAM D. L. & WOLMARK N. 2006. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 24, 2019-2027.

- [16] MAMOUNAS E. P., ANDERSON S. J., DIGNAM J. J., BEAR H. D., JULIAN T. B., GEYER C. E. Jr, TAGHIAN A., WICKERHAM D. L. & WOLMARK N. 2012. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 30(32), 3960-3966.
- [17] BONNEFOI H., PICCART M., BOGAERTS J., MAURIAC L., FUMOLEAU P., BRAIN E., PETIT T., ROUANET P., JASSEM J., BLOT E., ZAMAN K., CUFER T., LORTHOLARY A., LIDBRINK E., ANDRÉ S., LITIÈRE S., LAGO L. D., BECETTE V., CAMERON D. A., BERGH J. & IGGO R., EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. 2011. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomized phase III trial. *Lancet Oncol*, 12(6), 527-539.
- [18] HUDIS C. A., BARLOW W. E., COSTANTINO J. P., GRAY R. J., PRITCHARD K. I., CHAPMAN J. A., SPARANO J. A., HUNSBERGER S., ENOS R. A., GELBER R. D. & ZUJEWSKI J. A. 2007. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*, 25(15), 2127-2132.
- [19] GOLDHIRSCH A., WOOD W. C., COATES A. S., GELBER R. D., THURLIMANN B., SENN H. J. & PANEL M. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22, 1736-1747.
- [20] CORTAZAR P., ZHANG L., UNTCH M., MEHTA K., COSTANTINO J. P., WOLMARK N., BONNEFOI H., CAMERON D., GIANNI L., VALAGUSSA P., SWAIN S. M., PROWELL T., LOIBL S., WICKERHAM D. L., BOGAERTS J., BASELGA J., PEROU C., BLUMENTHAL G., BLOHMER J., MAMOUNAS E. P., BERGH J., SEMIGLAZOV V., JUSTICE R., EIDTMANN H., PAIK S., PICCART M., SRIDHARA R., FASCHING P. A., SLAETS L., TANG S., GERBER B., GEYER C. E. JR., PAZDUR R., DITSCH N., RASTOGI P., EIERMANN W. & VON MINCKWITZ G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384, 164-172.
- [21] HUANG E. H., TUCKER S. L., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., BUZDAR A. U., VALERO V., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HUNT K. K., SAHIN A. A., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2004. Post mastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*, 22(23), 4691-4699.
- [22] MCGUIRE S. E., GONZALEZ-ANGULO A. M., HUANG E. H., TUCKER S. L., KAU S-W., YU T-K., STROM E. A., OH J. L., WOODWARD W. A., TEREFFE W., HUNT K. K., KUERER H. M., SAHIN A. A., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2007. Post mastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(4), 1004-1009.

[23] NAGAR H., MITTENDORF E. A., STROM E. A., PERKINS G. H., OH J. L., TEREFFE W., WOODWARD W. A., GONZALEZ-ANGULO A. M., HUNT K. K., BUCHHOLZ T. A. & YU T-K. 2011. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(3), 782-787.

[24] PICCART-GEBHART M. J., PROCTER M., LEYLAND-JONES B., GOLDHIRSCH A., UNTCH M., SMITH I., GIANNI L., BASELGA J., BELL R., JACKISCH C., CAMERON D., DOWSETT M., BARRIOS C. H., STEGER G., HUANG C.-S., ANDERSSON M., INBAR M., LICHINITSER M., LANG I., NITZ U., IWATA H., THOMSEN C., LOHRISCH C., SUTER T. M., RUSCHOFF J., SUTO T., GREATOREX V., WARD C., STRAEHLE C., MCFADDEN E., DOLCI M. S. & GELBER R. D. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-1672.

[25] GIANNI L., DAFNI U., GELBER R. D., AZAMBUJA E., MUEHLBAUER S., GOLDHIRSCH A., UNTCH M., SMITH I., BASELGA J., JACKISCH C., CAMERON D., MANO M., PEDRINI J. L., VERONESI A., MENDIOLA C., PLUZANSKA A., SEMIGLAZOV V., VRDOLJAK E., ECKART M. J., SHEN Z., SKIADOPOULOS G., PROCTER M., PRITCHARD K. I., PICCART-GEBHART M. J. & BELL R., Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2011. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12, 236-244.

[26] BONNEFOI H., LITIERE S., PICCART M., MACGROGAN G., FUMOLEAU P., BRAIN E., PETIT T., ROUANET P., JASSEM J., MOLDOVAN C., BODMER A., ZAMAN K., CUFER T., CAMPONE M., LUPORSI E., MALMSTROM P., WERUTSKY G., BOGAERTS J., BERGH J. & CAMERON D. A., EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. 2014. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*, 25, 1128-1136.

Références

- AKAY C. L., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., GRUBBS E. G., BEDROSIAN I., TUCKER S. L., KUERER H. M., HOFFMAN K. E., BABIERA G. V., STROM E. A., BUCHHOLZ T. A. & MITTENDORF E. 2012. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 19(3), 901-907.
- BALU-MAESTRO C., CHAPELLIER C., BLEUSE A., CHANALET I., CHAUVEL C. & LARGILLIER R. 2002. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*, 72(2), 145-152.
- BARTELINK H., HORIOT J-C., POORTMANS P. M., STRUIKMANS H., VAN DEN BOGAERT W., FOURQUET A., JAGER J. J., HOOGENRAAD W. J. , OEI S. B., WARLAM-RODENHUIS C. C., PIERART M. & COLLETTE L. 2007. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*, 25(22), 3259-3265
- BARTELINK H., MAINGON P., POORTMANS P., WELTENS C., FOURQUET A., JAGER J., SCHINAGL D., OEI B., RODENHUIS C., HORIOT J-C., STRUIKMANS H., VAN LIMBERGEN E., KIROVA Y., ELKHUIZEN P., BONGARTZ R., MIRALBELL R., MORGAN D., DUBOIS J-B., REMOUCHAMPS V., MIRIMANOFF R-O., COLLETTE S. & COLLETTE L., European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2015. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomized phase III trial. *Lancet Oncol*, 16(1), 47-56.
- BEAR H. D., ANDERSON S., SMITH R. E., GEYER C. E. JR., MAMOUNAS E. P., FISHER B., BROWN A. M., ROBIDOUX A., MARGOLESE R., KAHLENBERG M. S., PAIK S., SORAN A., WICKERHAM D. L. & WOLMARK N. 2006. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 24, 2019-2027.
- BERGH J., JÖNSSON P. E., GLIMELIUS B. & NYGREN P.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. 2001. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*, 40, 253-281.
- BERRUTI A., AMOROSO V., GALLO F., BERTAGLIA V., SIMONCINI E., PEDERSINI R., FERRARI L., BOTTINI A., BRUZZI P. & SORMANI M. P. 2014. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol*, 32, 3883-3891.

- BERRUTI A., GENERALI D., KAUFMANN M., PUZTAI L., CURIGLIANO G., AGLIETTA M., GIANNI L., MILLER W. R., UNTCH M., SOTIRIOU C., DAIDONE M., CONTE P., KENNEDY D., DAMIA G., PETRONINI P., DI COSIMO S., BRUZZI P., DOWSETT M., DESMEDT C., MANSEL R. E., OLIVETTI L., TONDINI C., SAPINO A., FENAROLI P., TORTORA G., THORNE H., BERTOLINI F., FERROZZI F., DANOVA M., TAGLIABUE E., DE AZAMBUJA E., MAKRIS A., TAMPELLINI M., DONTU G., VAN'T VEER L., HARRIS A. L., FOX S. B., DOGLIOTTI L. & BOTTINI A. 2011. International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr*, 43, 147-151.
- BESNARD S., CUTULI B., FOURQUET A., GIARD S., HENNEQUIN C., LEBLANC-ONFROY M., MAZEAU-WOYNAR V. & VERDONI L. 2012. Radiotherapy of invasive breast cancer: French national guidelines. *Cancer/Radiothérapie*, 16, 503–513.
- BOILEAU J-F., POIRIER B., BASIK M., HOLLOWAY C. M., GABOURY L., SIDERIS L., METERISSIAN S., ARNAOUT A., BRACKSTONE M., MCCREADY D. R., KARP S. E., TROP I., LISBONA A., WRIGHT F. C., YOUNAN R. J., PROVENCHER L., PATOCSKAI E., OMEROGU A. & ROBIDOUX A. 2015. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*, 33(3), 258-264.
- BONNEFOI H., LITIERE S., PICCART M., MACGROGAN G., FUMOLEAU P., BRAIN E., PETIT T., ROUANET P., JASSEM J., MOLDOVAN C., BODMER A., ZAMAN K., CUFER T., CAMPONE M., LUPORSI E., MALMSTROM P., WERUTSKY G., BOGAERTS J., BERGH J. & CAMERON D. A., EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. 2014. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*, 25, 1128-1136.
- BONNEFOI H., PICCART M., BOGAERTS J., MAURIAC L., FUMOLEAU P., BRAIN E., PETIT T., ROUANET P., JASSEM J., BLOT E., ZAMAN K., CUFER T., LORTHOLARY A., LIDBRINK E., ANDRÉ S., LITIÈRE S., LAGO L. D., BECETTE V., CAMERON D. A., BERGH J. & IGGO R., EORTC 10994/BIG 1-00 Study Investigators. 2011. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomized phase III trial. *Lancet Oncol*, 12(6), 527-539.
- BOUGHEY J. C., SUMAN V. J., MITTENDORF E. A., AHRENDT G. M., WILKE L. G., TABACK B., LEITCH A. M., KUERER H. M., BOWLING M., FLIPPO-MORTON T. S., BYRD D. R., OLLILA D. W., JULIAN T. B., MCLAUGHLIN S. A., MCCALL L., SYMMANS W. F., LE-PETROSS H. T., HAFFTY B. G., BUCHHOLZ T. A., NELSON H. & HUNT K. K., Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2013. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*, 310(14), 1455-1461.

- BRIA E., NISTICO C., CUPPONE F., CARLINI P., CICCARESE M., MILELLA M., NATOLI G., TERZOLI E., COGNETTI F. & GIANNARELLI D. 2006. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*, 106, 2337-2344.
- BUCHHOLZ T. A., HUNT K. K., WHITMAN G. J., SAHIN A. A. & HORTOBAGYI G. N. 2003. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer*, 98(6), 1150-1160.
- BUCHHOLZ T. A., LEHMAN C. D., HARRIS J. R., POCKAJ B. A., KHOURI N., HYLTON N. F., MILLER M. J., WHELAN T., PIERCE L. J., ESSERMAN L. J., NEWMAN L. A., SMITH B. L., BEAR H. D. & MAMOUNAS E. P. 2008. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: A National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol*, 26(5), 791-797.
- BUCHHOLZ T. A., TUCKER S. L., MASULLO L., KUERER H. M., ERWIN J., SALAS J., FRYE D., STROM E. A., MCNEESE M. D., PERKINS G., KATZ A., SINGLETARY S. E., HUNT K. K., BUZDAR A. U. & HORTOBAGYI G. N. 2002. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol*, 20(1), 17-23.
- BUDACH W., BÖLKE E., KAMMERS K., GERBER P. A., NESTLE-KRÄMLING C. & MATUSCHEK C. 2015. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol*, 10, 258.
- CAUDLE A. S., YU T.-K., TUCKER S. L., BEDROSIAN I., LITTON J. K., GONZALEZ-ANGULO A. M., HOFFMAN K., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., BUCHHOLZ T. A. & MITTENDORF E. A. 2012. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*, 14(3), R83.
- CHEN A. M., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., THAMES H. D., OSWALD M. J., OUTLAW E. D., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., ROSS M. I., SINGLETARY S. E., AMES F. C., FEIG B. W., SAHIN A. A., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2004. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*, 22(12), 2303-2312.
- CHEVALLIER B., FUMOLEAU P., KERBRAT P., DIERAS V., ROCHE H., KRAKOWSKI I., AZLI N., BAYSSAS M., LENTZ M.A. & VAN GLABBEKE M. 1995. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 13, 314-322.
- COATES A. S., WINER E. P., GOLDBIRSCHE A., GELBER R. D., GNANT M., PICCART-GEBHART M., THÜRLIMANN B., SENN H.-J., & Panel Members. 2015. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert

Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 26(8), 1533-1546.

CORTAZAR P., ZHANG L., UNTCH M., MEHTA K., COSTANTINO J. P., WOLMARK N., BONNEFOI H., CAMERON D., GIANNI L., VALAGUSSA P., SWAIN S. M., PROWELL T., LOIBL S., WICKERHAM D. L., BOGAERTS J., BASELGA J., PEROU C., BLUMENTHAL G., BLOHMER J., MAMOUNAS E. P., BERGH J., SEMIGLAZOV V., JUSTICE R., EIDTMANN H., PAIK S., PICCART M., SRIDHARA R., FASCHING P. A., SLAETS L., TANG S., GERBER B., GEYER C. E. JR., PAZDUR R., DITSCH N., RASTOGI P., EIERMANN W. & VON MINCKWITZ G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384, 164-172.

DARBY S., MCGALE P., CORREA C., TAYLOR C., ARRIAGADA R., CLARKE M., CUTTER D., DAVIES C., EWERTZ M., GODWIN J., GRAY R., PIERCE L., WHELAN T., WANG Y. & PETO R., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet*, 378, 1707–1716.

DAVEAU C., STEVENS D., BRAIN E., BERGES O., VILLETTE S., MOISSON P., GARDNER M., DE LA LANDE B., LASRY S., LABIB A. & LE SCODAN R. 2010. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78(2), 337-342.

DAVILA E & VOGEL CL. 1984. Management of locally advanced breast cancer (stage III): a review. *Int Adv Surg Oncol*, 7, 297-327.

DE ANGELIS R., SANT M., COLEMAN M. P., FRANCISCI S., BAILI P., PIERANNUNZIO D., TRAMA A., VISSER O., BRENNER H., ARDANAZ E., BIELSKA-LASOTA M., ENGHOLM G., NENNECKE A., SIESLING S., BERRINO F. & CAPOCACCIA R. 2014. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 15, 23-34.

DE LAURENTIIS M., CANCELLO G., D'AGOSTINO D., GIULIANO M., GIORDANO A., MONTAGNA E., LAURIA R., FORESTIERI V., ESPOSITO A., SILVESTRO L., PENNACCHIO R., CRISCITIELLO C., MONTANINO A., LIMITE G., BIANCO A. R. & DE PLACIDO S. 2008. Taxane-Based Combinations as Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*, 26, 44-53.

FDA. 2014. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval.

FERGUSON T., WILCKEN N., VAGG R., GHERSI D. & NOWAK A. K. 2007. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD004421.

- FISHER E. R., WANG J., BRYANT J., FISHER B., MAMOUNAS E. & WOLMARK N. 2002. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*, 95, 681-695.
- FOWBLE B. L., EINCK J. P., KIM D. N., MCCLOSKEY S., MAYADEV J., YASHAR C., CHEN S. L. & HWANG E. S., Athena Breast Health Network. 2012. Role of post mastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(2), 494-503.
- FU J-F., CHEN H-L., YANG J., YI C-H. & ZHENG S. 2014. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(9), e105316.
- GARG A. K. & BUCHHOLZ T. A. 2015. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 22(5), 1434-1440.
- GARG A. K., STROM E. A., MCNEESE M. D., BUZDAR A. U., HORTOBAGYI G. N., KUERER H. M., PERKINS G. H., SINGLETARY S. E., HUNT K. K., SAHIN A., SCHECHTER N., VALERO V., TUCKER S. L. & BUCHHOLZ T. A. 2004. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59(1), 138-145.
- GHERSI D., WILCKEN N. & SIMES R. J. 2005. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 93, 293-301.
- GIANNI L., DAFNI U., GELBER R. D., AZAMBUJA E., MUEHLBAUER S., GOLDBIRSCH A., UNTCH M., SMITH I., BASELGA J., JACKISCH C., CAMERON D., MANO M., PEDRINI J. L., VERONESI A., MENDIOLA C., PLUZANSKA A., SEMIGLAZOV V., VRDOLJAK E., ECKART M. J., SHEN Z., SKIADOPOULOS G., PROCTER M., PRITCHARD K. I., PICCART-GEHBART M. J. & BELL R., Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2011. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12, 236-244.
- GIANNI L., EIERMANN W., SEMIGLAZOV V., LLUCH A., TJULANDIN S., ZAMBETTI M., MOLITERNI A., VAZQUEZ F., BYAKHOV M. J., LICHINITSER M., CLIMENT M. A., CIRUELOS E., OJEDA B., MANSUTTI M., BOZHOK A., MAGAZZU D., HEINZMANN D., STEINSEIFER J., VALAGUSSA P. & BASELGA J. 2014. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 15, 640-647.
- GILLIOT O., DURANDO X., ABRIAL C., BELLIERE A., GIMBERGUES P., THIVAT E., PLANCHAT E., LAPEYRE M., KWIATKOWSKI F., TOLEDANO I., CHOLLET P., NABHOLTZ J-M. & VERRELLE P. 2010. Does regional lymph node irradiation improve the outcome of N0 and pN0 breast cancer? *Cancer Invest*, 28(2), 195-200.

- GOLDHIRSCH A., WINER E. P., COATES A. S., GELBER R. D., PICCART-GEBHART M., THURLIMANN B. & SENN H. J. 2013b. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24, 2206-2223.
- GOLDHIRSCH A., WOOD W. C., COATES A. S., GELBER R. D., THURLIMANN B., SENN H. J. & PANEL M. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22, 1736-1747.
- HENDERSON I. C., BERRY D. A., DEMETRI G. D., CIRINCIONE C. T., GOLDSTEIN L. J., MARTINO S., INGLE J. N., COOPER M. R., HAYES D. F., TKACZUK K. H., FLEMING G., HOLLAND J. F., DUGGAN D. B., CARPENTER J. T., FREI E. III, SCHILSKY R. L., WOOD W. C., MUSS H. B. & NORTON L. 2003. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 21, 976-983.
- HENNEQUIN C., BOSSARD N., SERVAGI-VERNAT S., MAINGON P., DUBOIS J.-B., DATCHARY J., CARRIE C., ROULLET B., SUCHAUD J.-P., TEISSIER E., LUCARDI A., GERARD J.-P., BELOT A., IWAZ J., ECOCHARD R. & ROMESTAING P. 2013. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(5), 860-866.
- HORTOBAGYI G. N. 1990. Comprehensive Management of Locally Advanced Breast Cancer. *Cancer*, 66, 1387-1391.
- HOUSSAMI N., MACASKILL P., VON MINCKWITZ G., MARINOVICH M. L. & MAMOUNAS E. 2012. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*, 48, 3342-3354.
- HUANG E. H., STROM E. A., PERKINS G. H., OH J. L., CHEN A. M., MERIC-BERNSTAM F., HUNT K. K., SAHIN A. A., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2006. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66(2), 352-357.
- HUANG E. H., TUCKER S. L., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., BUZDAR A. U., VALERO V., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HUNT K. K., SAHIN A. A., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2004. Post mastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*, 22(23), 4691-4699.
- HUANG E. H., TUCKER S. L., STROM E. A., MCNEESE M. D., KUERER H. M., HORTOBAGYI G. N., BUZDAR A. U., VALERO V., PERKINS G. H., SCHECHTER N. R., HUNT K. K., SAHIN A. A. & BUCHHOLZ T. A. 2005. Predictors of locoregional recurrence in patients with

locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62(2), 351-357.

HUDIS C. A., BARLOW W. E., COSTANTINO J. P., GRAY R. J., PRITCHARD K. I., CHAPMAN J.-A., SPARANO J. A., HUNSBERGER S., ENOS R. A., GELBER R. D. & ZUJEWSKI J. A. 2007. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*, 25(15), 2127-2132.

JACQUIN J. P., JONES S., MAGNE N., CHAPPELLE C., ELLIS P., JANNI W., MAVROUDIS D., MARTIN M. & LAPORTE S. 2011. Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. Consistency of effect independent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*, 134, 903-913.

JWA E., SHIN K. H., KIM J. Y., PARK Y. H., JUNG S.-Y., LEE E. S., PARK I. H., LEE K. S., RO J., KIM Y.-J. & KIM T. H. 2016. Locoregional Recurrence by Tumor Biology in Breast Cancer Patients after Preoperative Chemotherapy and Breast Conservation Treatment. *Cancer Res Treat*, [Epub ahead of print].

KATZ A., STROM E. A., BUCHHOLZ T. A., THAMES H. D., SMITH C. D., JHINGRAN A., HORTOBAGYI G., BUZDAR A. U., THERIAULT R., SINGLETARY S. E. & MCNEESE M. D. 2000. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*, 18(15), 2817-2827.

KATZ A., STROM E. A., BUCHHOLZ T. A., THERIAULT R., SINGLETARY S. E. & MCNEESE M. D. 2001. The influence of pathologic tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(3), 735-742.

KAUFMANN M., VON MINCKWITZ G., MAMOUNAS E. P., CAMERON D., CAREY L. A., CRISTOFANILLI M., DENKERT C., EIERMANN W., GNANT M., HARRIS J. R., KARN T., LIEDTKE C., MAURI D., ROUZIER R., RUCKHAEBERLE E., SEMIGLAZOV V., SYMMANS W. F., TUTT A. & PUSZTAI L. 2012. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 19, 1508-1516.

KELLY A. M., DWAMENA B., CRONIN P. & CARLOS R. C. 2009. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*, 16(5), 551-563.

KUEHN T., BAUERFEIND I., FEHM T., FLEIGE B., HAUSSCHILD M., HELMS G., LEBEAU A., LIEDTKE C., VON MINCKWITZ G., NEKLJUDOVA V., SCHMATLOCH S., SCHRENK P., STAEBLER A. & UNTCH M. 2013. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol*, 14(7), 609-618.

- LEMANSKI C., DRUET X., RIOU O., DUCTEIL A., AZRIA D. & BOURGIER C. 2015. Quels volumes d'irradiation ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein ? *Cancer/Radiothérapie*, 19, 271–275.
- LE SCODAN R., SELZ J., STEVENS D., BOLLET M. A., DE LA LANDE B., DAVEAU C., LEREBOURS F., LABIB A. & BRUANT S. 2012. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), e1-e7.
- LOPRINZI C. L., CARBONE P. P., TORMEY D. C., ROSENBAUM P. R., CALDWELL W., KLINE J. C., STEEVES R. A. & RAMIREZ G. 1984. Aggressive combined modality therapy for advanced local-regional breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 2(3), 157-163.
- MAMOUNAS E. P. 2015. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 22, 1425-1433.
- MAMOUNAS E. P., ANDERSON S. J., DIGNAM J. J., BEAR H. D., JULIAN T. B., GEYER C. E. Jr, TAGHIAN A., WICKERHAM D. L. & WOLMARK N. 2012. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 30(32), 3960-3966.
- MAMOUNAS E. P., BRYANT J., LEMBERSKY B., FEHRENBACHER L., SEDLACEK S. M., FISHER B., WICKERHAM D. L., YOTHERS G., SORAN A. & WOLMARK N. 2005. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, 23, 3686-3696.
- MARKS L. B. & PROSNITZ L. R. 2014. Reducing local therapy in patients responding to preoperative systemic therapy: are we outsmarting ourselves? *J Clin Oncol*, 32(6), 491-493.
- MARTIN M., PIENKOWSKI T., MACKAY J., PAWLICKI M., GUASTALLA J. P., WEAVER C., TOMIAK E., AL-TWEIGER T., CHAP L., JUHOS E., GUEVIN R., HOWELL A., FORNANDER T., HAINSWORTH J., COLEMAN R., VINHOLES J., MODIANO M., PINTER T., TANG S. C., COLWELL B., PRADY C., PROVENCHER L., WALDE D., RODRIGUEZ-LESCURE A., HUGH J., LORET C., RUPIN M., BLITZ S., JACOBS P., MURAWSKY M., RIVA A. & VOGEL C.; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 352, 2302-2313.
- MAURI D., PAVLIDIS N. & IOANNIDIS J. P. 2005. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97, 188-194.
- MARINOVICH M. L., HOUSSAMI N., MACASKILL P., SARDANELLI F., IRWIG L., MAMOUNAS E. P., VON MINCKWITZ G., BRENNAN M. E. & CIATTO S. 2013. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*, 105, 321–333.

- MCGALE P., TAYLOR C., CORREA C., CUTTER D., DUANE F., EWERTZ M., GRAY R., MANNU G., PETO R., WHELAN T., WANG Y., WANG Z. & DARBY S., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 2014. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet*, 383(9935), 2127-2135.
- MCGUIRE S. E., GONZALEZ-ANGULO A. M., HUANG E. H., TUCKER S. L., KAU S-W., YU T-K., STROM E. A., OH J. L., WOODWARD W. A., TEREFFE W., HUNT K. K., KUERER H. M., SAHIN A. A., HORTOBAGYI G. N. & BUCHHOLZ T. A. 2007. Post mastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(4), 1004-1009.
- MIEOG J. S., VAN DER HAGE J. A. & VAN DE VELDE C. J. 2007. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD005002.
- MITTENDORF E. A., BUCHHOLZ T. A., TUCKER S. L., MERIC-BERNSTAM F., KUERER H. M., GONZALEZ-ANGULO A. M., BEDROSIAN I., BABIERA G. V., HOFFMAN K., YI M., ROSS M. I., HORTOBAGYI G. N. & HUNT K. K. 2013. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg*, 257(2), 173-179.
- MORRIS E.A. 2001. Review of Breast MRI: Indications and Limitations. *Semin Roentgenol*, 36(3), 226-37.
- NAGAR H., MITTENDORF E. A., STROM E. A., PERKINS G. H., OH J. L., TEREFFE W., WOODWARD W. A., GONZALEZ-ANGULO A. M., HUNT K. K., BUCHHOLZ T. A. & YU T-K. 2011. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(3), 782-787.
- NEWMAN L. A., BUZDAR A. U., SINGLETARY S. E., KUERER H. M., BUCHHOLZ T., AMES F. C., ROSS M. I. & HUNT K. K. 2002. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*, 9(3), 228-234.
- OVERGAARD M., HANSEN P. S., OVERGAARD J., ROSE C., ANDERSSON M., BACH F., KJAER M., GADEBERG C. C., MOURIDSEN H. T., JENSEN M-B. & ZEDELER K., Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. 1997. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 337(14), 949-955.
- OVERGAARD M., JENSEN M-B., OVERGAARD J., HANSEN P. S., ROSE C., ANDERSSON M., KAMBY C., KJAER M., GADEBERG C. C., RASMUSSEN B. B., BLICHERT-TOFT M. & MOURIDSEN H. T. 1999. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal

breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet*, 353(9165), 1641-1648.

PEROU C. M., SØRLIE T., EISEN M. B., VAN DE RIJN M., JEFFREY S. S., REES C. A., POLLACK J. R., ROSS D. T., JOHNSEN H., AKSLEN L. A., FLUGE Ø., PERGAMENSCHIKOV A., WILLIAMS C., ZHU S. X., LØNNING P. E., BØRRESEN-DALE A. L., BROWN P. O. & BOTSTEIN D. 2000. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 406, 747-752.

PICCART-GEBHART M. J., PROCTER M., LEYLAND-JONES B., GOLDHIRSCH A., UNTCH M., SMITH I., GIANNI L., BASELGA J., BELL R., JACKISCH C., CAMERON D., DOWSETT M., BARRIOS C. H., STEGER G., HUANG C.-S., ANDERSSON M., INBAR M., LICHINITSER M., LANG I., NITZ U., IWATA H., THOMSEN C., LOHRISCH C., SUTER T. M., RUSCHOFF J., SUTO T., GREATOREX V., WARD C., STRAEHLE C., MCFADDEN E., DOLCI M. S. & GELBER R. D. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-1672.

POORTMANS P. M., COLLETTE S., KIRKOVE C., VAN LIMBERGEN E., BUDACH V., STRUIKMANS H., COLLETTE L., FOURQUET A., MAINGON P., VALLI M., DE WINTER K., MARNITZ S., BARILLOT I., SCANDOLARO L., VONK E., RODENHUIS C., MARSIGLIA H., WEIDNER N., VAN TIENHOVEN G., GLANZMANN C., KUTEN A., ARRIAGADA R., BARTELINK H. & VAN DEN BOGAERT W., EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 2015. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 373(4), 317-327.

RECHT A., GRAY R., DAVIDSON N. E., FOWBLE B. L., SOLIN L. J., CUMMINGS F. J., FALKSON G., FALKSON H. C., TAYLOR S. G. 4th & TORMEY D. C. 1999. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 17(6), 1689-1700.

ROCHÉ H., FUMOLEAU P., SPIELMANN M., CANON J. L., DELOZIER T., SERIN D., SYMANN M., KERBRAT P., SOULIÉ P., EICHLER F., VIENS P., MONNIER A., VINDEVOGHEL A., CAMPONE M., GOUDIER M. J., BONNETERRE J., FERRERO J. M., MARTIN A. L., GENÈVE J. & ASSELAIN B. 2006. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 24, 5664-5671.

SEIDMAN A. D., REICHMAN B. S., CROWN J. P., YAO T. J., CURRIE V., HAKES T. B., HUDIS C. A., GILEWSKI T. A., BASELGA J., FORSYTHE P., et al. 1995. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol*, 13, 1152-1159.

SELZ J., LE SCODAN R., MÉNARD J., HENNEQUIN C. & QUERO L. 2014. Place de la radiothérapie après chimiothérapie première dans le cancer du sein. *Cancer Radiother*, 18(3), 229-34.

- SENKUS E., KYRIAKIDES S., OHNO S., PENAULT-LLORCA F., POORTMANS P., RUTGERS E., ZACKRISSON S. & CARDOSO F., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(5), 8–30.
- SØRLIE T., PEROU, C. M., TIBSHIRANI, R., AAS, T., GEISLER, S., JOHNSEN, H., HASTIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., THORSEN, T., QUIST, H., MATESE, J. C., BROWN, P. O., BOTSTEIN, D., LØNNING, P. E. & BØRRESEN-DALE, A. L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10869-10874.
- SWISHER S. K., VILA J., TUCKER S. L., BEDROSIAN I., SHAITELMAN S. F., LITTON J. K., SMITH B. D., CAUDLE A. S., KUERER H. M. & MITTENDORF E. A. 2016. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*, 23(3), 749-756.
- TAGHIAN A., JEONG J-H., MAMOUNAS E., ANDERSON S., BRYANT J., DEUTSCH M. & WOLMARK N. 2004. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 22(21), 4247-4254.
- THORSEN L. B., OFFERSEN B. V., DANØ H., BERG M., JENSEN I., PEDERSEN A. N., ZIMMERMANN S. J., BRODERSEN H.-J., OVERGAARD M. & OVERGAARD J. 2016. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 34(4), 314-320.
- VALERO V., HOLMES F. A., WALTERS R. S., THERIAULT R. L., ESPARZA L., FRASCHINI G., FONSECA G. A., BELLET R. E., BUZDAR A. U. & HORTOBAGYI G. N. 1995. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 13, 2886-2894.
- VAN DER HAGE J. A., VAN DE VELDE C. J., JULIEN J. P., TUBIANA-HULIN M., VANDERVELDEN C. & DUCHATEAU L. 2001. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19(22), 4224-4237.
- VAN NES J. G., PUTTER H., VAN HEZEWIJK M., HILLE E. T., BARTELINK H., COLLETTE L. & VAN DE VELDE C. J., EORTC Breast Cancer Group. 2010. Tailored follow-up for early breast cancer patients: a prognostic index that predicts locoregional recurrence. *Eur J Surg Oncol*, 36(7), 617-624.
- VON MINCKWITZ G., UNTCH M., BLOHMER J. U., COSTA S. D., EIDTMANN H., FASCHING P. A., GERBER B., EIERMANN W., HILFRICH J., HUOBER J., JACKISCH C., KAUFMANN M., KONECNY G. E., DENKERT C., NEKLJUDOVA V., MEHTA K. & LOIBL S. 2012. Definition

and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30, 1796-1804.

WALLGREN A., BONETTI M., GELBER R. D., GOLDHIRSCH A., CASTIGLIONE-GERTSCH M., HOLMBERG S. B., LINDTNER J., THÜRLIMANN B., FEY M., WERNER I. D., FORBES J. F., PRICE K., COATES A. S. & COLLINS J., International Breast Cancer Study Group. 2003. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol*, 21(7), 1205-1213.

WEN G., ZHANG J-S., ZHANG Y-J., ZHU Y-J., HUANG X-B. & GUAN X-X. 2016. Predictive Value of Molecular Subtyping for Locoregional Recurrence in Early-Stage Breast Cancer with N1 without Post Mastectomy Radiotherapy. *J Breast Cancer*, 19(2), 176-184.

WHELAN T. J., OLIVOTTO I. A., PARULEKAR W. R., ACKERMAN I., CHUA B. H., NABID A., VALLIS K. A., WHITE J. R., ROUSSEAU P., FORTIN A., PIERCE L. J., MANCHUL L., CHAFE S., NOLAN M. C., CRAIGHEAD P., BOWEN J., MCCREARY D. R., PRITCHARD K. I., GELMON K., MURRAY Y., CHAPMAN J.-A., CHEN B. E. & LEVINE M.N., MA.20 Study Investigators. 2015. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 373(4), 307-316.

WOLMARK N., WANG J., MAMOUNAS E., BRYANT J. & FISHER B. 2001. Preoperative Chemotherapy in Patients with Operable Breast Cancer: Nine-Year Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 30, 96–102.

WRIGHT J. L., TAKITA C., REIS I. M., ZHAO W., SAIGAL K., WOLFSON A., MARKOE A., MOLLER M. & HURLEY J. 2013. Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and post mastectomy radiation. *Cancer*, 119(1), 16-25.

XING Y., FOY M., COX D. D., KUERER H. M., HUNT K. K. & CORMIER J. N. 2006. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*, 93(5), 539-546.

YILDIRIM E. 2009. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol*, 35(3), 258-263.

Résumé

Problématique : La chimiothérapie néoadjuvante est devenue le traitement standard des cancers du sein localement avancés. L'identification de facteurs clinico-pathologiques prédictifs du risque de rechute locorégionale (RLR) serait utile, afin de personnaliser les indications de radiothérapie adjuvante. Le but de ce travail est, après une revue de la littérature, d'identifier ces facteurs à partir de l'analyse des données d'une étude de phase III multicentrique (EORTC 10994).

Méthodes : Les patientes ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis radiothérapie adjuvante. Certaines des patientes ayant un cancer HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) positif ont reçu un traitement adjuvant par trastuzumab. Une analyse multivariée a été réalisée afin d'isoler les facteurs prédictifs de RLR. Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à la RLR (premier événement).

Résultats : Le suivi médian est de 4,8 ans. Parmi 1553 patientes éligibles, 76 RLR ont été observées, soit un taux de 4,9% à 5 ans (IC 95% [3,76 – 6,04]). En analyse multivariée, le sous-type moléculaire est significativement prédictif de RLR ($p < 0,0001$) : les cancers HER2+ sans trastuzumab (T), HER2+ avec T et triples négatifs ont un risque augmenté avec des Hazard Ratio (HR) à 6,26 (IC 95% [2,81-13,93]), 3,37 (IC 95% [1.10-10.34]) et 6,44 (IC 95% [2,83-14,69]) respectivement. Le deuxième facteur prédictif est la réponse histologique avec un risque augmenté en cas de persistance d'un envahissement ganglionnaire ≥ 4 ganglions (HR 2,43, IC 95% [1,34-4,10], $p < 0.0001$). L'âge, les statuts cT et cN, le type histologique, le type de chirurgie et les marges R1 ne sont pas significatifs.

Conclusion : La réponse histologique et le sous-type moléculaire (triple négatif et HER2+) sont des facteurs prédictifs de RLR. D'autres études restent nécessaires pour identifier un sous-groupe de patientes chez qui une désescalade des indications de radiothérapie adjuvante serait envisageable.

Serment médical

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n° 4) :

“Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.”

Facteurs prédictifs de rechute locorégionale après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein, analyse rétrospective de l'étude EORTC 10994/BIG 1-0

[Predictive factors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a retrospective analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study.]

Problématique : La chimiothérapie néoadjuvante est devenue le traitement standard des cancers du sein localement avancés. L'identification de facteurs clinico-pathologiques prédictifs du risque de rechute locorégionale (RLR) serait utile, afin de personnaliser les indications de radiothérapie adjuvante. Le but de ce travail est, après une revue de la littérature, d'identifier ces facteurs à partir de l'analyse des données d'une étude de phase III multicentrique (EORTC 10994).

Méthodes : Les patientes ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie puis radiothérapie adjuvante. Certaines des patientes ayant un cancer HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) positif ont reçu un traitement adjuvant par trastuzumab. Une analyse multivariée a été réalisée afin d'isoler les facteurs prédictifs de RLR. Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à la RLR (premier événement).

Résultats : Le suivi médian est de 4,8 ans. Parmi 1553 patientes éligibles, 76 RLR ont été observées, soit un taux de 4,9% à 5 ans (IC 95% [3,76 – 6,04]). En analyse multivariée, le sous-type moléculaire est significativement prédictif de RLR ($p < 0,0001$) : les cancers HER2+ sans trastuzumab (T), HER2+ avec T et triples négatifs ont un risque augmenté avec des Hazard Ratio (HR) à 6,26 (IC 95% [2,81-13,93]), 3,37 (IC 95% [1.10-10.34]) et 6,44 (IC 95% [2,83-14,69]) respectivement. Le deuxième facteur prédictif est la réponse histologique avec un risque augmenté en cas de persistance d'un envahissement ganglionnaire ≥ 4 ganglions (HR 2,43, IC 95% [1,34-4,10], $p < 0.0001$). L'âge, les statuts cT et cN, le type histologique, le type de chirurgie et les marges R1 ne sont pas significatifs.

Conclusion : La réponse histologique et le sous-type moléculaire (triple négatif et HER2+) sont des facteurs prédictifs de RLR. D'autres études restent nécessaires pour identifier un sous-groupe de patientes chez qui une désescalade des indications de radiothérapie adjuvante serait envisageable.

Mots clés : cancer du sein, chimiothérapie néoadjuvante, rechute locorégionale, facteurs prédictifs, réponse complète histologique.