



HAL
open science

Évaluation des pratiques de prise en charge des cancers du sein localisés HER2 positif en Côte-d'Or : étude rétrospective à partir du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or

Sarah Jacinto da Graca Do Vale

► To cite this version:

Sarah Jacinto da Graca Do Vale. Évaluation des pratiques de prise en charge des cancers du sein localisés HER2 positif en Côte-d'Or : étude rétrospective à partir du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03519157

HAL Id: dumas-03519157

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03519157v1>

Submitted on 10 Jan 2022

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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2021

N° : 2021LARE060M

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Évaluation des pratiques de prise en charge des cancers du sein
localisés HER2-positifs en Côte-d'Or : Etude rétrospective à partir
du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021 à 17 h

A Dijon

Par **JACINTO DA GRACA DO VALE Sarah**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles COUTANT

Monsieur le Professeur Sylvain LADOIRE

Madame le Docteur Françoise BELTJENS

Madame le Docteur Laura VINCENT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Hélène COSTAZ

Table des matières

Introduction	5
Matériel et méthode	7
<i>Design</i> de l'étude.....	7
Critères de détermination du phénotype HER2-positif	7
Population	7
Définition de la réponse histologique complète	9
Définition de la survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR).....	9
Objectif	9
Analyses statistiques.....	10
Résultats	11
Période 2005-2015.....	11
Caractéristiques de la population	11
Prise en charge	14
Facteurs associés à la chimiothérapie néoadjuvante.....	16
SG et SSR dans la population générale.....	18
SG et SSR chez les patientes prises en charge par CNA.....	19
Période 2019-2020	20
Caractéristiques de la population et prise en charge.....	20
Facteurs associés à la CNA chez les patientes cT1c.....	23
Discussion	24
Taux de chimiothérapie néoadjuvante.....	24
Type de CNA et taux de pCR.....	25
Stratégie entre 10 et 20mm (cT1c).....	28
Avenir : Nouveaux marqueurs et place de la chirurgie	29
Conclusion	30
Bibliographie	31
Annexes	36

Table des tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et histologiques des patientes – Période 2005-2015.....	16
Tableau 2 : Données de prise en charge – Période 2005-2015.....	19
Tableau 3 : Analyse univariée des données cliniques et histologiques en fonction de la séquence de traitement – Période 2005-2015.....	21
Figure 1 : Survie globale en fonction de la séquence de traitement.....	22
Figure 2 : Survie globale dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante en fonction de la réponse histologique.....	23
Tableau 4 : Données cliniques, histologiques et de prise en charge – Période 2019-2020.....	25
Tableau 5 : Analyse univariée des données cliniques et histologiques en fonction de la séquence de traitement – Période 2019-2020.....	27

Liste des abréviations

AA	Anti aromatase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BRCA	<i>BReast CAncer</i>
CGFL	Centre Georges François Leclerc
CNA	Chimiothérapie néoadjuvante
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CT ADJ	Chimiothérapie adjuvante
ctDNA	<i>Circulating tumor DNA</i>
DM	Données manquantes
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
HR	Hazard Ratio
IHC	Immuno-Histo-Chimie
iDFS	<i>Invasive Disease Free Survival</i>
pCR	<i>Pathologic complete response</i>
PFS	Survie sans progression
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RH	Récepteurs hormonaux
SBR	grade de Scarff-Bloom et Richardson
SG	SG
SSR	SSR
THM	Traitement hormonal de la ménopause
TILs	<i>Tumor infiltrating lymphocytes</i>

Introduction

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec une incidence de 58 459 nouveaux cas estimée en 2018 en France et un nombre de décès par cancer du sein estimé à 12 146. La survie à 5 ans tout cancer du sein confondu est de 88%, ce qui en fait une pathologie de bon pronostic (1). Les tumeurs du sein sont classées selon une classification moléculaire : Perou *et al.* ont été les premiers à définir en 2000 les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique : luminal, basal-like, HER2, normal like. Ces catégories moléculaires ont des pronostics différents ce qui apporte un intérêt majeur dans le traitement du cancer du sein (2).

Le *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2) est un récepteur transmembranaire tyrosine kinase qui a un rôle dans la prolifération cellulaire. L'amplification du gène codant pour cette protéine est présente dans 15 à 20% des cancers du sein (3). Le phénotype HER2-positif qui en résulte constitue une forme plus agressive de tumeur du sein avec un pronostic plus péjoratif (4).

Dans les années 1990 sont apparues les premières thérapies ciblées anti-HER2 dont fait partie le Trastuzumab (Herceptin®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui cible un domaine extra-cellulaire de HER2 (sous-domaine IV) et empêche ainsi son activation. Son efficacité en association à la chimiothérapie a tout d'abord été démontrée chez les patientes métastatiques avec une forte amélioration des données de survie (5,6). Concernant les tumeurs du sein non métastatiques HER2-positives, l'ajout du Trastuzumab à la chimiothérapie a permis un gain en survie globale à 4 ans de 5% et en survie sans maladie de 18% (7).

Les dernières recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) préconisent donc la réalisation d'une chimiothérapie en association avec la chirurgie pour les tumeurs du sein localisées, HER2-positives. Il s'agit d'un schéma séquentiel par 3 à 4 cures d'Epirubicine-Cyclophosphamide (EC) ou Adriamycine-Cyclophosphamide (AC) puis 3 à 4 cures de taxane (Docétaxel toutes les 3 semaines ou Paclitaxel hebdomadaire) associée à 18 injections de Trastuzumab espacées de 3 semaines et débutées en même temps que les taxanes (8).

La réalisation de cette chimiothérapie en néoadjuvant (CNA) a été initialement étudiée chez les patientes non opérables de façon conservatrice au diagnostic, ainsi, plusieurs

essais (9–11) et méta-analyses (12,13) ont montré qu'elle permettait une augmentation du taux de chirurgie conservatrice sans aggravation de la survie.

Par la suite, il a également été montré que l'information sur la chimio-sensibilité de la tumeur qu'elle procure est d'une importance majeure puisque les patientes en réponse histologique complète (*pathologic complete response* ou pCR) ont un meilleur pronostic que celles chez qui il persiste de la maladie (14–17).

Depuis l'étude KATHERINE en 2019, l'intensification thérapeutique avec le remplacement du Trastuzumab en entretien après la chirurgie par du Trastuzumab-Emtansine (TDM-1, Kadcyla®) permet une amélioration de la survie sans récurrence et globale chez les patientes présentant une lésion HER2-positif, \geq pT1c non en pCR (18). Un réel changement de paradigme s'est effectué puisque d'un intérêt purement chirurgical, la chimiothérapie néoadjuvante a maintenant un intérêt pronostique et permet de ne pas sous-traiter les patientes moins chimio-sensibles. Il s'agit d'un test *in vivo* de la réponse à la chimiothérapie, nous permettant de modifier les traitements adjuvants par la suite.

A l'inverse de ces données incitant à la réalisation systématique d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline et de taxane, Tolaney *et al.* ont proposé une désescalade thérapeutique par un schéma de chimiothérapie adjuvante comprenant seulement des taxanes et du Trastuzumab pour des lésions jusqu'à 3 cm et N0 sans aggravation des données de survie (19,20).

Ainsi les recommandations internationales émises par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et l'ESMO préconisent une escalade thérapeutique avec réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante et l'adaptation de la thérapie adjuvante aux résultats histologiques pour les lésions HER2 positives \geq cT2 ou cN+. Elles recommandent de ne pas réaliser hors essai de chimiothérapie néoadjuvante pour les lésions cT1aN0 et cT1bN0 (8,21).

Pour les tumeurs entre 10 et 20mm, deux stratégies thérapeutiques opposées sont donc possibles et sans donnée comparant ces schémas, la décision est laissée aux équipes soignantes avec un risque de sous ou sur traiter certaines patientes.

L'objectif de ce travail était de réaliser une évaluation de nos pratiques sur la prise en charge des tumeurs du sein localisées HER2-positives en Côte-d'Or de 2005 à 2015 et d'identifier une modification de nos pratiques depuis le changement de paradigme de 2019.

Matériel et méthode

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et descriptive réalisée sur deux périodes :

- du 01/01/2005 au 31/12/2015, à partir du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or,
- du 01/09/2019 au 31/12/2020, à partir des données des patientes prises en charge au Centre de Lutte Contre le Cancer, Centre Georges-François Leclerc (CGFL) à Dijon, à partir du Logiciel Clinicom (version2019.2).

Critères de détermination du phénotype HER2-positif

Le phénotype HER2 sur-exprimé ou positif est défini actuellement de deux manières selon les recommandations de l'ASCO 2018 (22) :

- Par un score de 3+ immuno-histo-chimie (IHC) correspondant à un taux de marquage membranaire complet sur plus de 10% des cellules
- Pour les résultats ambigus 2+ en IHC par la recherche d'amplification du gène par hybridation in situ : signaux HER2 ≥ 6 ou ratio HER2/CEP17 ≥ 2

Population

Pour la période 2005-2015

Nous avons inclus toutes les patientes résidant en Côte-d'Or au moment du diagnostic prises en charge pour une tumeur du sein localisée HER2-positif. Les données ont été extraites du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or, lui-même renseigné à partir des données issues des logiciels Clinicom (version2019.2) et DxCare (version 7.7.2). Ce registre est le seul en France consacré aux cancers gynécologiques et aux cancers du sein.

L'extraction des données qui a été effectuée a été anonymisée avant la réception des données pour les analyses et ne comportait pas les noms du patient ni les informations personnelles qui pourraient l'identifier. Le registre dispose des accords réglementaires nécessaires pour utiliser les données des patients de la Commission Nationale de

l'Informatique et des Libertés (CNIL), visant à assurer l'application des lois sur la protection des données (CNIL autorisation number DR-2012-038).

Ont été exclues les lésions dont l'histologie n'était pas un carcinome (lymphome, sarcome), les patientes dont le diagnostic était basé sur certificat de décès, les carcinomes du sein non HER2 et HER2-positifs au stade T3-4 ou M1 et les hommes.

Les données démographiques recueillies étaient : l'âge au diagnostic, la gestité/parité, le statut ménopausique, la prise de traitement hormonal de la ménopause (THM), le tabagisme, le statut mutationnel BRCA1/2 (*BReast CAncer*).

Les données cliniques recueillies étaient : le coté de la lésion, le stade cT, cN.

Les caractéristiques histologiques étaient : le stade pT et pN, le type histologique, la présence de lésion de carcinome *in situ*, l'expression des récepteurs hormonaux, le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR), la présence d'embolies, le nombre de ganglions prélevés et envahis, les ruptures capsulaires.

Les données de prise en charge portaient sur : le type de séquence thérapeutique (CNA ou chirurgie première), le type de chirurgie au niveau du sein et axillaire, le type de chimiothérapie, la thérapie anti-HER2, l'hormonothérapie et la radiothérapie.

Pour la période 2019-2020

Nous avons inclus toutes les patientes prises en charge au CGFL pour une tumeur du sein localisée HER2-positif de stade clinique T1 et/ou T2.

Le recueil des données s'est fait de manière anonymisée via le dossier informatisé des patientes dans le logiciel Clinicom (version 2019.2). Le listing a été obtenu par la recherche des patientes HER2 3+ ou HER2 2+ FISH (*fluorescent in situ hybridization*) amplifiée via les comptes rendus anatomopathologiques.

Ont été exclues les lésions dont l'histologie n'était pas un carcinome (lymphome, sarcome), les carcinomes du sein non HER2 et HER2-positifs au stade T3-4 ou M1 et les hommes.

Les données recueillies étaient l'âge au diagnostic, les stades cT et cN, le type histologique, la présence d'un contingent *in situ*, le grade SBR, l'index mitotique, l'expression des récepteurs hormonaux, le type de chirurgie mammaire, le type de chirurgie axillaire, les stades pT et pN, la séquence thérapeutique et le type de chimiothérapie, le type de réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante, le

type de traitement d'entretien après chimiothérapie néoadjuvante, les autres thérapies adjuvantes : radiothérapie et hormonothérapie.

Définition de la réponse histologique complète

La réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante peut être évaluée via trois classifications (Annexes 1-3) :

- Le *Residual Cancer Burden* (RCB) du *M.D. ANDERSON Cancer Center, Texas* (MDACC) qui est recommandé par le *Breast International Group-North American Breast Cancer Group* (BIG-NABCG) : le stade RCB 0 correspondant à la réponse histologique complète (23).

- Les classifications de Sataloff et Chevallier : les stades TA/NA et TA/NB selon Sataloff et Classe 1 selon Chevallier définissent la réponse histologique complète.

Lorsque l'on se reporte à la classification TNM, la pCR correspond au stade ypT0/is ypN0 soit l'absence de carcinome invasif résiduel au sein de la glande mammaire et des ganglions lymphatiques. La présence de carcinome *in situ* résiduel au sein de la glande mammaire n'étant pas associée à un pronostic plus péjoratif, celle-ci rentre dans la définition de la réponse histologique complète (16).

Définition de la survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR)

La SG était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès ou de dernières nouvelles.

La SSR était définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de diagnostic de récurrence.

Objectif

L'objectif de ce travail était de réaliser une évaluation de nos pratiques sur la prise en charge des tumeurs du sein localisées HER2-positives en Côte-d'Or de 2005 à 2015 et d'identifier une modification de nos pratiques depuis le changement de paradigme de 2019.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives par des médianes, moyennes, minimum et maximum.

La comparaison des variables catégorielles a été réalisée avec le test Chi2 ou test exact de Fisher lorsque les conditions de validité du Chi2 n'étaient pas respectées.

La comparaison d'une variable continue avec une variable catégorielle a été réalisée avec le test de Student.

Les courbes de survies ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test de Logrank.

Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R Pack-age® avec les librairies datasets, methods, rpart, stats survival, disponible en ligne, version 4.1.0.

Résultats

Période 2005-2015

Caractéristiques de la population

Sur la période 2005-2015 de notre étude, 480 patientes ayant un cancer du sein localisé HER2-positif ont été incluses. L'âge moyen au diagnostic était de 57,8 ans (22-92) et 61,9% d'entre elles avaient entre 45 et 70 ans.

La majorité des lésions étaient de stade cT1c (41%) ou cT2 (32%) et cN0 (80%).

A l'examen histologique de la pièce opératoire, la taille lésionnelle moyenne était de 16mm (0-50mm) et un envahissement ganglionnaire (N+) a été retrouvé dans 45,1% des cas.

Le type histologique majoritairement retrouvé était le carcinome canalaire infiltrant (93,3%) de grade II ou III, avec expression des récepteurs hormonaux (69,4%).

Parmi les patientes prises en charge par CNA, 37 (54%) étaient en réponse histologique complète.

L'ensemble des caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques des patientes sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et histologiques des patientes –
Période 2005-2015

	N	%
Age au Diagnostic, années		
Moyenne	57 (22-92)	-
<45	81	16,9
45 – 70	297	61,9
>70	102	21,2
Parité		
Médiane	2 (0-9)	-
Statut hormonal		
Non Ménopausée	145	30,2
Ménopause Spontanée	246	51,2
Ménopause par Castration	28	5,9
Grossesse en Cours	1	0,2
Inconnu	60	12,5
THM		
Non	125	26
Oui	83	17,2
DM	273	56,8
BRCA 1/2		
Positif	4	0,8
Négatif	132	27,4
Enquête en attente	24	5
DM	321	66,8
Tabagisme		
Fumeur	67	13,9
Non Fumeur	199	41,4
Ancien Fumeur	30	6,2
DM	185	38,5
cT		
cT1a	11	2,3
cT1b	62	12,9
cT1c	197	41
cT2	159	33,1
DM	52	10,8
cN		
cN0	386	80,4
cN1	93	19,4
DM	1	0,2
Taille histologique lésionnelle		
Moyenne, mm	15,9 (0-50)	-
pT		
pT0	40	8,3
pT1a	35	7,3
pT1b	82	17,1
pT1c	204	42,5
pT2	119	24,8

pN		
pN0	297	61,9
pN1mic	25	5,2
pN1	105	21,9
pN2	48	10
pN3	5	5
pCR (N=69)		
Oui	37	53,6
Non	32	46,4
Rupture capsulaire		
Oui	76	15,8
Non	404	84,2
Histologie		
Carcinome canalaire infiltrant	448	93,3
Carcinome lobulaire infiltrant	26	5,4
Autres	6	1,3
SBR		
I	47	9,8
II	231	48,1
III	191	39,8
Non Applicable	11	2,3
Contingent <i>In Situ</i> associé		
Oui	325	67,7
Non	155	32,3
RH		
Positifs	333	69,4
Négatifs	147	30,6
Emboles		
Oui	50	10,4
Non	428	89,2
DM	2	0,4
HER2		
Score 2+	70	14,6
Score 3+	410	85,4
FISH		
Amplifiée	71	14,8
Non Amplifiée	2	0,4
Non Fait	407	84,8

THM : traitement hormonal de la ménopause, BRCA : BReast CAncer ; pCR : réponse histologique complète, SBR : grade de Scarff-Bloom et Richardson, RH : récepteurs hormonaux, DM : données manquantes

Prise en charge

Soixante-neuf patientes (14,4%) ont reçu une CNA ; pour 341 patientes (71%) la chimiothérapie a été réalisée après la chirurgie, enfin 70 patientes (14,6%) n'ont pas reçu de chimiothérapie.

Parmi les patientes n'ayant eu aucune chimiothérapie, 12 présentaient une lésion T1a (18%), 17 une lésion T1b (24%), 24 une lésion T1c (34%) et 17 une lésion T2 (24%). La plupart d'entre elles (n=38, 54,5%) avaient entre 40 et 70 ans, 29 avaient plus de 70 ans (41,5%) et 3 patientes avaient moins de 40 ans (4%).

La prise en charge chirurgicale a été conservatrice pour la plus grande partie des patientes (77,3%) avec une reprise chirurgicale par mastectomie nécessaire pour 35 d'entre elles.

L'exploration axillaire a été réalisée :

- par ganglion sentinelle pour 209 patientes,
- par ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire dans le même temps opératoire pour 38 patientes
- et par curage d'emblée pour 232 patientes

Quinze patientes (7%) ont bénéficié d'une reprise chirurgicale pour curage axillaire complémentaire, suite à un ganglion sentinelle. Neuf patientes ont bénéficié d'un ganglion sentinelle avant CNA. Cinq (55%) d'entre elles ont eu un curage axillaire secondaire après la CNA.

L'atteinte ganglionnaire était moins fréquente lorsque la chimiothérapie était réalisée en néoadjuvant qu'après la chirurgie : 29% de N+ vs 43%.

Concernant le type de chimiothérapie, les deux schémas les plus fréquemment utilisés étaient une chimiothérapie séquentielle à base d'anthracycline suivie d'une association taxane - Trastuzumab (38,2%) ou un schéma par taxane et Trastuzumab seuls (35%).

L'ensemble des données de la prise en charge des patientes est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données de prise en charge – Période 2005-2015

	N	%
Chirurgie Mammaire		
Segmentectomie	371	77,3
Mastectomie	109	22,7
Reprise Chirurgicale		
Conservatrice	10	2,1
Non Conservatrice	35	7,3
Non	435	90,6
Chirurgie Axillaire		
Ganglion Sentinelle	209	43,6
Curage Axillaire	232	48,3
Ganglion sentinelle + Curage axillaire	38	7,9
DM	1	0,2
Séquence de Traitement		
Chimiothérapie Néoadjuvante	69	14,4
Chirurgie première	341	71
Pas de Chimiothérapie	70	14,6
Type de Chimiothérapie		
Pas de Chimiothérapie	70	14,6
Anthracycline + Taxane + Trastuzumab	184	38,3
Taxane + Trastuzumab	170	35,4
Anthracycline + Trastuzumab	12	2,5
Autres + Trastuzumab	23	4,8
Anthracycline	4	0,8
Taxane	4	0,8
Autres	2	0,5
Trastuzumab Seul	11	2,3
Anti HER2		
Oui	397	82,7
Non	83	17,3
Radiothérapie		
Pas de Radiothérapie	73	15,2
Mammaire	203	42,3
Mammaire + Aires Ganglionnaires	113	23,5
Paroi	22	4,6
Paroi + Aires Ganglionnaires	69	14,4
Hormonothérapie		
Pas d'Hormonothérapie	172	35,9
Anti-Aromatase	180	37,5
Tamoxifène	66	13,7
AA + Tamoxifène	52	10,8
Castration + AA	10	2,1

AA : Anti-aromatase, DM : données manquantes

Facteurs associés à la chimiothérapie néoadjuvante

En analyse univariée, plusieurs facteurs étaient significativement liés à la CNA :

Les patientes étaient plus jeunes avec une moyenne de 48 ans dans le groupe CNA *versus* 57 ans dans le groupe adjuvant ($p < 0,001$).

Les lésions étaient plus souvent $> 20\text{mm}$ cas de CNA : 84% de cT2 *versus* 25,5% ($p < 0,001$) ; avec une atteinte ganglionnaire au diagnostic : 68,1% de cN1 *versus* 12,6%, ($p < 0,001$).

Le type histologique, le grade ou l'expression des récepteurs hormonaux n'ont pas été retrouvés comme facteurs liés à la réalisation de la chimiothérapie en néoadjuvant.

Concernant le type de chimiothérapie, on retrouve en majorité un protocole par taxane et Trastuzumab dans le groupe CNA (65%) et la chimiothérapie séquentielle par anthracycline, taxane et Trastuzumab en cas de chimiothérapie adjuvante (47%) ($p = 0,006$).

L'ensemble des facteurs analysés sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Analyse univariée des données cliniques et histologiques en fonction de la séquence de traitement – Période 2005-2015

	CNA N=69 (%)	CHIRURGIE PREMIERE N=341 (%)	p
Age au Diagnostic, années			<0,001
Moyenne	48 (22-76)	57 (33-90)	
<45	28 (40,6)	(14,7)	
45 – 70	35 (50,7)	224 (65,7)	
>70	6 (8,7)	67 (19,6)	
Taille clinique			<0,001
Moyenne, mm	29 (12-50)	18 (3-50)	
cT			<0,001
cT1a	0	9 (2,7)	
cT1b	0	46 (13,5)	
cT1c	10 (14,5)	160 (46,9)	
cT2	58 (84)	87 (25,5)	
DM	1 (1,5)	39 (11,4)	
cN			<0,001
cN0	22 (31,9)	297 (87,1)	
cN1	47 (68,1)	43 (12,6)	
DM	0	1 (0,3)	
Histologie			0,13
Carcinome canalaire infiltrant	68 (98,5)	318 (93,2)	
Carcinome lobulaire infiltrant	0	19 (5,6)	
Autres	1 (1,5)	4 (1,2)	
SBR			0,17
I	2 (2,9)	28 (8,2)	
II	39 (56,5)	156 (45,7)	
III	26 (37,7)	152 (44,6)	
Non Applicable	2 (2,9)	5 (1,5)	
Contingent <i>in situ</i> associé			<0,001
Oui	33 (47,8)	249 (73)	
Non	36 (52,1)	92 (27)	
RH			0,16
Positifs	41 (59,4)	235 (68,9)	
Négatifs	28 (40,6)	106 (31,1)	
Type de Chimiothérapie			0,006
Anthracycline + Taxane + Trastuzumab	22 (31,8)	162 (47,5)	
Taxane + Trastuzumab	45 (65,2)	125 (36,7)	
Anthracycline + Trastuzumab	1 (1,5)	11 (3,2)	
Autres + Trastuzumab	1 (1,5)	22 (6,4)	
Anthracycline	0	4 (1,2)	
Taxane	0	4 (1,2)	
Autres	0	2 (0,6)	
Trastuzumab Seul	0	11 (3,2)	

CNA : chimiothérapie néoadjuvante, SBR : grade de Scarff-Bloom et Richardson, RH : récepteurs hormonaux, DM : données manquantes

SG et SSR dans la population générale

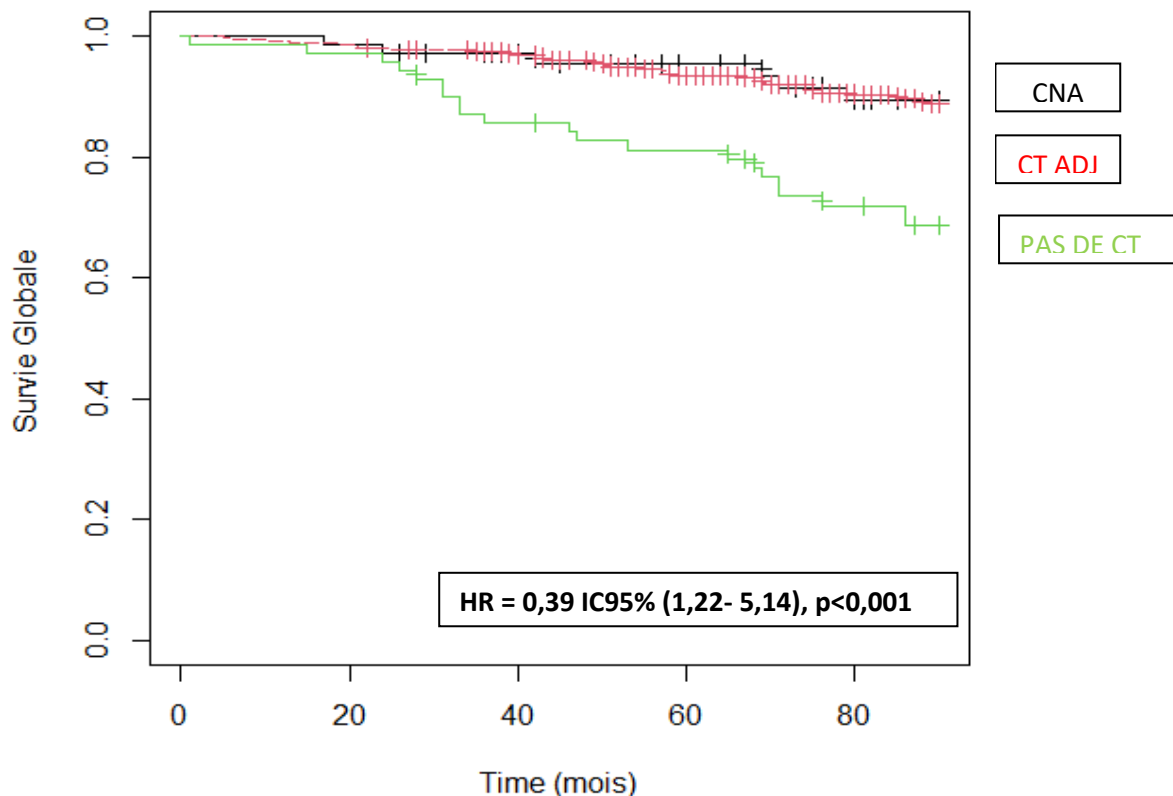
Le taux de SG à 6 ans pour la période 2005-2015 était de 82,7 %.

Lorsque qu'une chimiothérapie était réalisée, la SG était significativement meilleure que chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie : 87,1% vs 57,2%, HR = 0,39 IC95% (1,22- 5,14), $p < 0,001$ (Figure 1).

Nous n'avons pas retrouvé de différence sur la SG que la chimiothérapie soit réalisée avant ou après la chirurgie (85,5% vs 87,4% ; $p = 0,5$), ni pour la SSR $p = 0,2$. De même, aucun protocole de chimiothérapie n'était associé à une meilleure SG. En analyse multivarié, le seul critère étant significativement lié à une amélioration de la SG était l'obtention d'une pCR après CNA.

La SSR était de 90,4%, il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes de traitement.

Figure 1 : Survie globale en fonction de la séquence de traitement



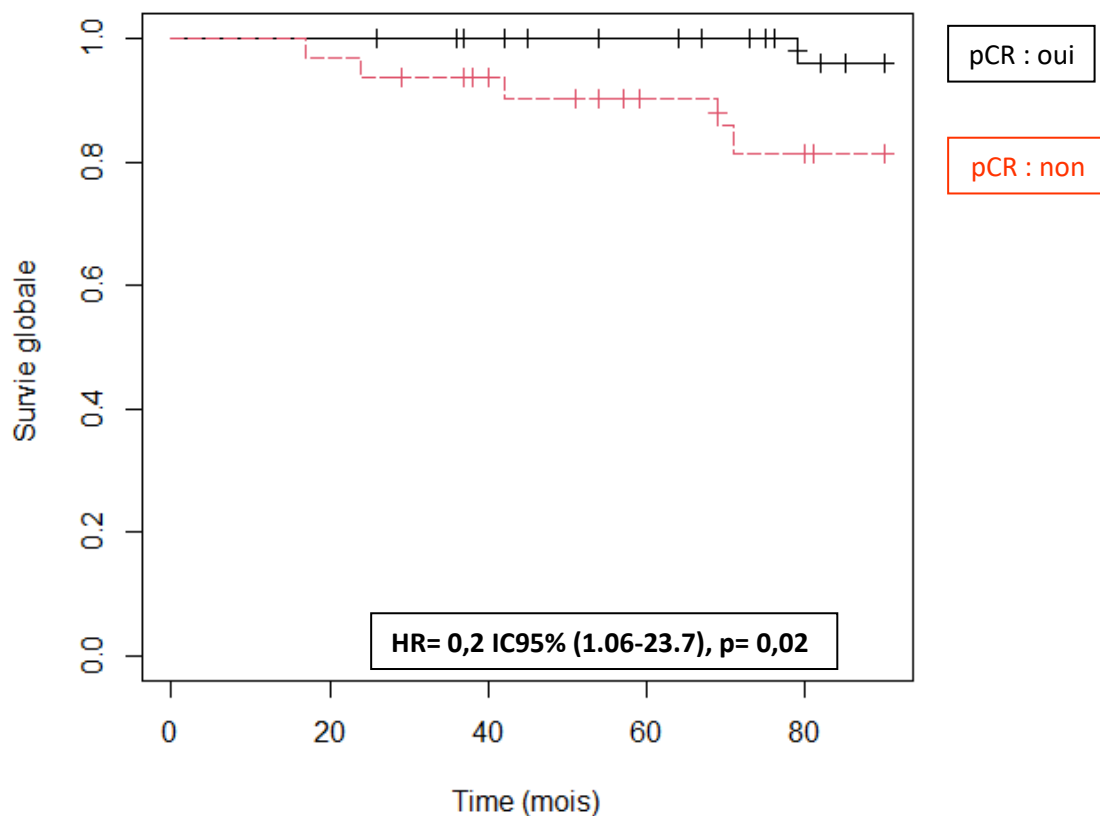
CNA : Chimiothérapie néoadjuvante ; CT ADJ : chimiothérapie adjuvante ; CT : Chimiothérapie ;
HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

SG et SSR chez les patientes présent en charge par CNA

Parmi les patientes présent en charge par CNA, nous avons retrouvé une différence significative de SG à 6 ans entre celles qui étaient en pCR après le traitement et celles présentant un résidu tumoral : 94,6% vs 78,4% ; HR= 0,2 IC95% (1,06-23,7), p=0,02 (Figure 2).

Aucune des patientes en pCR après CNA n'a présenté de récurrence néoplasique *versus* 12 (62,5%) en cas de résidu tumoral.

Figure 2 : Survie globale dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante en fonction de la réponse histologique



pCR = réponse histologique complète ; HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de confiance

Période 2019-2020

Caractéristiques de la population et prise en charge

Du 1^{er} septembre 2019 au 31 décembre 2020, 63 patientes ont été prises en charge au CGFL pour une tumeur localisée du sein HER2-positive.

Trente d'entre elles (47,6%) avaient une lésion cT1c au diagnostic et 27 (42,9%) une lésion cT2 ; la majorité était cN0 (84,1%).

Sur cette période, le taux de CNA était de 73% et le schéma séquentiel à base d'anthracycline, taxane et Trastuzumab était prédominant (91,3%).

La quasi-totalité des patientes qui ont reçu une CNA était de stade cT1c ou cT2 (44/46) et seule une patiente cT2 n'a pas reçu de CNA.

Nous avons retrouvé un taux de pCR de 37%. Parmi les 29 patientes qui présentaient un résidu tumoral, 27 ont reçu du TDM-1 comme traitement adjuvant.

Soixante-quinze pour cent des patientes qui ont eu une chimiothérapie adjuvante ont reçu le protocole de Tolaney (taxane + Trastuzumab).

L'ensemble des données sur la période 2019-2020 est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données cliniques, histologiques et de prise en charge -
Période 2019 -2020

	N (63)	%
cT		
cT1a	1	1,6
cT1b	5	7,9
cT1c	30	47,6
cT2	27	42,9
cN		
cN0	53	84,1
cN1	10	15,9
Histologie		
Carcinome canalaire infiltrant	60	95,2
Carcinome lobulaire infiltrant	2	3,2
Mixte	1	1,6
Contingent <i>in situ</i> associé		
Non	37	58,7
Oui	26	41,3
RH		
Positifs	49	77,8
Négatifs	14	22,2
Chirurgie Mammaire		
Segmentectomie	37	28,7
Mastectomie	25	39,7
Segmentectomie + Mastectomie	1	1,6
Chirurgie Axillaire		
Aucune	1	1,6
GS	50	79,3
Curage Axillaire	10	19,9
GS + Curage axillaire	2	3,2
pT		
pT0	18	28,6
pT1a	6	9,5
pT1b	11	17,5
pT1c	22	34,9
pT2	6	9,5
pN		
pN0	50	79,3
pN0is	2	3,2
pN1mic	1	1,6
pN1	10	18,9
Chimiothérapie néoadjuvante		
Oui	46	73
Non	17	27
Type de chimiothérapie néoadjuvante (N=46)		
Anthracycline + Taxane + Trastuzumab	42	91,3
Taxane + Trastuzumab	4	8,7

pCR (N=46)		
Oui	17	37
Non	29	63
TDM-1 (N=46)		
Oui	27	58,7
Non	19	41,3
Chimiothérapie Adjuvante		
Oui	16	25,4
Non	47	74,6
Type de chimiothérapie adjuvante (N=16)		
Anthracycline + Taxane + Trastuzumab	4	25
Taxane + Trastuzumab	12	75
Radiothérapie		
Oui	54	85,7
Non	9	14,3
Hormonothérapie		
Oui	50	79,3
Non	13	20,7

RH : récepteurs hormonaux, pCR : réponse histologique complète

Facteurs associés à la CNA chez les patientes cT1c

Parmi les facteurs analysés, seul l'âge était significativement lié, avec plus de patientes jeunes (<70ans) dans le groupe CNA.

Tableau 5 : Analyse univariée des données cliniques et histologiques en fonction de la séquence de traitement – Période 2019-2020

	CNA (N=18)	CHIRURGIE PREMIERE (N=12)	P
Age au Diagnostic, années			0,042
Moyenne	57 (31-85)	66 (32-89)	
<45	1 (5,6)	0	
45 – 70	13 (72,2)	4 (33,3)	
>70	4 (22,2)	8 (66,7)	
Histologie			1
Carcinome canalaire infiltrant	17 (94,4)	12 (100)	
Carcinome lobulaire infiltrant	1 (5,6)	0	
SBR			0,4
I	5 (27,8)	1 (8,3)	
II	10 (55,5)	8 (66,7)	
III	2 (11,1)	3 (25)	
Non Applicable	1 (5,6)	0	
Index Mitotique			0,5
Faible	9 (50)	5 (41,7)	
Intermédiaire	1 (5,6)	3 (25)	
Fort	1 (5,6)	1 (8,3)	
DM	7 (3,8)	3 (25)	
RH			0,9
Positifs	15 (83,3)	9 (75)	
Négatifs	3 (16,7)	3 (25)	

SBR : grade de Scarff-Bloom et Richardson, RH : récepteurs hormonaux, DM : Données manquantes

Discussion

Taux de chimiothérapie néoadjuvante

Notre étude montre un vrai changement de pratique entre les deux périodes, puisque le taux de CNA pour les tumeurs localisées HER2-positives est passé de 14% en 2005-2015 à 73% à partir de 2019.

Sur ces deux périodes, la CNA était essentiellement réalisée pour des tumeurs à partir de 10mm mais sur la période 2005-2015, 64% des patientes présentant une lésion cT2 étaient prises en charge par chirurgie première.

En effet, avant la publication de l'étude KATHERINE, la chimiothérapie était réalisée avant la chirurgie dans le but de diminuer le volume tumoral et de permettre une chirurgie conservatrice (9–13).

Depuis 2010 des données étaient tout de même disponibles sur l'importance pronostique de l'évaluation de la chimio-sensibilité des tumeurs avec l'amélioration des survies en cas de pCR après CNA. En effet, plusieurs essais et méta-analyses retrouvent des données excellentes de SG et SSR chez les patientes HER2-positives en pCR : survie sans progression (PFS) allant de 93 à 95%, très significativement différentes des données chez les patientes avec un résidu tumoral : Hazard Ratio (HR) compris entre 0,37 et 0,39 (16,17,24–26). La réponse histologique complète apparaît comme un *surrogate marker* en termes de survie.

Dans notre série, nous avons également retrouvé une différence significative de SG entre les patientes en réponse histologique complète et celles présentant un résidu.

Mais en l'absence de possibilité d'adaptation thérapeutique à ce facteur pronostic, la CNA avait comme principal intérêt d'optimiser la prise en charge chirurgicale (conversion des mastectomies en chirurgies conservatrices) et la pCR n'avait qu'un intérêt informatif.

En 2019, VonMickwitz *et al.* ont montré que l'intensification par du TDM-1 chez les patientes non en pCR après CNA pour les cancers HER2-positifs \geq cT1c permettait une amélioration de l'Invasive Disease Free Survival (iDFS) à 3 ans de 88% dans le groupe TDM-1 contre 77% dans le groupe Trastuzumab (HR = 0,50 ; IC95% = 0,39 – 0,64 ; $p < 0,001$). Les données en SG montraient une tendance à l'amélioration mais n'étaient pas matures (18).

Sur la période 2005-2015, on ne retrouve pas de différence de SG ou SSR entre les patientes traitées par CNA ou chimiothérapie adjuvante. Ces résultats concordent avec les données de la littérature avant 2019 (9–13) et semblent logiques puisqu'aucune thérapie de rattrapage des patientes moins chimio-sensibles n'était disponible à l'époque. Cependant, les médianes n'étaient pas atteintes, probablement par manque de puissance de notre étude rétrospective.

La preuve du concept d'intensification thérapeutique adaptée au *surrogate marker* qu'est la pCR avait été apportée dès 2017 par Masuda *et al.* dans l'essai Create-X avec l'amélioration de la DFS par l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par Capécitabine chez les patientes ayant une lésion HER2-négative non en pCR (27). Pour les lésions RH+, HER2-négatives à haut risque, l'ajout du Palbociclib en adjuvant chez les patientes non en pCR dans l'essai PENELOP^B n'a en revanche pas montré d'amélioration de l'iDFS (28).

Dans les cancers HER2-positifs, l'ajout du TDM-1 a eu un tel impact clinique que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a délivré une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour cette molécule en adjuvant en cas de maladie résiduelle invasive seulement quelques mois après la publication de l'étude KATHERINE.

Type de CNA et taux de pCR

L'obtention d'une pCR étant fortement bénéfique sur le pronostic de ces patientes, la recherche du protocole de CNA permettant le plus fort taux de pCR est d'une importance majeure.

Durant la première période de notre étude, le taux de pCR était de 54% avec un protocole de chimiothérapie majoritaire : Taxane + Trastuzumab.

Ce protocole de chimiothérapie était en effet associé à des forts taux de réponse clinique (29) et Coudert *et al.* retrouvait un taux de pCR de 47% après 6 cycles de Docetaxel + Trastuzumab dans un essai de phase 2 (30).

Sur la seconde période, nous avons retrouvé un taux de pCR plus faible de 37% avec une chimiothérapie par Anthracycline + Taxane + Trastuzumab dans la quasi-totalité des cas. De nombreuses données *in vitro* et cliniques ont prouvées l'effet synergique entre les anthracyclines et la thérapies anti-HER2 bien qu'il soit non recommandé de les administrer de manière concomitante en raison de l'augmentation de la toxicité cardiaque (31–33). Dans la littérature, les taux de pCR associés aux protocoles comprenant anthracycline, taxane et Trastuzumab étaient souvent plus élevés, de 49 à 65% (34–37).

La différence de taux de pCR entre ces deux périodes peut être due à la proportion de patiente RH+ qui est plus élevée sur la période 2019-2020 (77%) que sur la période 2005-2015 (69%).

Bien que la limite de positivité des RH diffère entre l'Europe (seuil à 10%) et les Etats-Unis (seuil à 1%), de nombreuses études ont montré que le taux de pCR était fortement lié à l'expression des récepteurs hormonaux avec des taux allant de 18 à 32% chez les patientes RH+ contre 50 à 66% chez les patientes RH- (15,37–39).

Le blocage de HER2 par le Trastuzumab a donc permis d'augmenter considérablement le pronostic des patientes et le taux de pCR en cas de CNA. Cela a conduit au développement d'autres molécules ciblant des voies différentes d'activation de HER2. C'est par un double blocage d'HER2 associé à de la chimiothérapie que les meilleurs taux de réponse histologique complète sont actuellement obtenus.

Le double blocage est réalisé en associant le Trastuzumab au Pertuzumab (Perjeta®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui cible un domaine extra cellulaire de HER2 différent du Trastuzumab (sous-domaine II) bloquant ainsi l'hétéro-dimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs HER, notamment HER3.

En situation néoadjuvante, Gianni *et al.* ont montré en 2012 avec l'essai NEOSPHERE que l'association Trastuzumab-Pertuzumab ajouté à la chimiothérapie par Docetaxel était associé à un taux plus important de réponse histologique complète : 45,8% (IC95% = 36,1 – 55,7) comparé au groupe Trastuzumab + Docetaxel : 29,0% (IC95% = 20,6 – 38,5) ; $p=0,0141$; sans augmentation des effets indésirables (39).

L'actualisation à 5 ans des résultats de cette étude (40) retrouve également un effet bénéfique sur les survies sans progression (86% vs 81% ; HR = 0,69 (IC95% : 0,34 – 1,40)) et sans maladie (84% vs 81% ; HR = 0,60 (IC95% : 0,28 – 1,27)).

Bien que l'ASCO et l'ESMO recommandent le double blocage par Trastuzumab + Pertuzumab associée à la chimiothérapie pour les patientes à haut risque (N+ ou RH négatifs) (8,21), en France le Pertuzumab dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) uniquement en association au Trastuzumab et Docetaxel en première ligne métastatique sur les données de l'étude CLEOPATRA (41).

Cela ne limite cependant pas l'extrapolation des données de l'étude KATHERINE aux patientes françaises puisque seulement 18% des patientes dans l'essai avaient reçu un double blocage Trastuzumab + Pertuzumab en CNA.

Chimiothérapie adjuvante

Durant la première période de notre étude, 71% des patientes recevaient une chimiothérapie adjuvante : par anthracycline, taxane et Trastuzumab dans 47% des cas ; par taxane et Trastuzumab dans 36% des cas.

Ici encore, on constate une modification des pratiques concernant les protocoles de chimiothérapie puisque sur la période 2019-2020, la majorité des patientes (75%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante par taxane et Trastuzumab.

Pour ces deux périodes, les patientes étaient significativement plus âgées et présentaient des lésions de plus petites tailles que celles recevant une CNA.

Depuis 2019, la CNA étant recommandée pour les lésions de plus de 20mm, seules les patientes présentant une lésion pT1a à pT1c sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie adjuvante. Aux vues de données de l'étude de Tolaney *et al.*, il semble légitime de proposer à ces patientes une désescalade thérapeutique par une chimiothérapie par taxane et Trastuzumab seuls. En effet, pour des patientes présentant une lésion jusqu'à 3 cm avec au maximum un ganglion axillaire micro métastatique, Tolaney *et al.* ont étudié un protocole de chimiothérapie adjuvante par 12 injections hebdomadaires de paclitaxel associée au Trastuzumab puis poursuite du Trastuzumab seul toutes les 3 semaines pour un total de 18 injections. Ils retrouvent une iDFS à 3 ans de 98,7% et à 7 ans de 93%. La SG à 3 ans était de 99,5% et à 7ans

de 95%. Ce protocole permet donc d'excellents résultats à long terme avec une très bonne tolérance (19,20).

A l'inverse, l'essai AFFINITY (42) a évalué l'effet d'un double blocage en adjuvant par l'ajout du Pertuzumab au protocole de chimiothérapie et Trastuzumab chez les patientes à haut risque ($\geq T1cN0$ ou N+). Il y avait une amélioration significative de l'iDFS (94,1% vs 93,2% ; HR = 0,81 ; IC95% = 0,66 -1,00 ; P=0,045) sans amélioration de la SG. En France, le Pertuzumab n'a pas l'AMM en situation adjuvante.

Stratégie entre 10 et 20mm (cT1c)

De 2005 à 2015, une très faible proportion des patientes cT1c ont reçu de la CNA (10/170). La répartition s'est équilibrée sur la période 2019-2020 puisque 18/30 ont eu de la CNA et 12/30 une chimiothérapie adjuvante. Le seul critère qui diffère significativement entre les deux groupes est l'âge : plus jeune en cas de CNA.

Ceci concorde avec les populations des essais KATHERINE et de Tolaney puisque dans le premier la médiane d'âge était de 45 ans contre 55 ans dans le second.

Bien qu'il s'agisse d'une étude sans groupe contrôle, les arguments en faveur de la réalisation d'un protocole de Tolaney chez les patientes présentant une lésion entre 10 et 20mm sont la forte proportion de ces patientes dans l'étude (42%) et les très bons résultats en survie (19,20). Les patientes $\geq pN1$ étant exclues de cet essai, la décision de désescalade thérapeutique ne peut s'envisager que chez les patientes cN0 chez qui la suspicion d'envahissement axillaire est faible. L'exploration per-opératoire du creux axillaire notamment par échographie est donc d'une importance majeure.

Dans l'étude KATHERINE (18), les patientes T1c représentent 12% de l'effectif mais une analyse en sous-groupe retrouve un bénéfice significatif chez ces patientes à l'intensification thérapeutique (iDFS à 3 ans de 94,8 vs 83,4 ; HR = 0,33 (0,13 – 0,88)). La proportion de patientes N+ dans ce sous-groupe n'est pas précisé dans l'essai.

Des arguments forts soutiennent ces deux prises en charge opposées et seules les données d'une étude comparative prospective pourront permettre de déterminer celle à recommander chez ces patientes.

Avenir : Nouveaux marqueurs et place de la chirurgie

Depuis quelques années, d'autres marqueurs intermédiaires de pCR et de survie ont été identifiés dans les cancers du sein HER2 :

- Les mutations de PIK3CA qui sont associées à des taux de pCR réduits (43,44).
- L'infiltration tumorale par les lymphocytes (*tumor infiltrating lymphocytes*, TILs) : plus l'infiltration est importante plus le taux de pCR est élevé avec une répartition continue (45–48).
- l'ADN circulant tumoral (*circulating tumor DNA*, ctDNA) dont la détection après CNA est associée à la présence d'un résidu tumoral (49,50).

Ces différents marqueurs pourraient permettre à l'avenir de sélectionner de manière encore plus précise et plus précoce les patientes pour qui une intensification thérapeutique sera bénéfique. Ils sont également essentiels au développement de nouvelle thérapie ciblée ou immunothérapie.

La question se pose également de l'intérêt de la chirurgie, même s'il s'agit d'une segmentectomie, pour les patientes ayant totalement répondu à la chimiothérapie. Pourvoir éviter à un certain nombre d'entre elles cette étape du traitement et ainsi diminuer la morbidité de la prise en charge est séduisante. La problématique actuelle est qu'il n'existe pas de moyen fiable de les identifier autre que l'analyse histologique de la pièce opératoire : l'examen clinique à lui seule ne suffit évidemment pas et les techniques d'imageries sont également prises à défaut avec des taux de faux négatifs allant de 25% pour l'échographie et l'IRM à 30% pour la mammographie (51) ; quant au PET scanner, sa sensibilité n'est que de 71% (52).

Les analyses intermédiaires de deux essais de phases 2 évaluant les performances diagnostiques de la micro-biopsie guidée par l'imagerie retrouvaient également des taux élevés de faux négatifs : 37 à 50% (53,54).

L'évaluation des performances diagnostiques de la macro-biopsie est actuellement en cours notamment dans l'essai NEOVAB.

Conclusion

Notre étude met en évidence un réel tournant dans la prise en charge du cancer du sein localisé HER2-positif en Côte-d'Or tant sur la séquence thérapeutique que sur les protocoles de chimiothérapie entre 2005-2015 et 2019-2020.

Ce changement de paradigme amené par les résultats de l'étude KATHERINE permet dorénavant de proposer aux patientes moins chimio-sensibles, soit celles ayant un pronostic plus péjoratif, une intensification thérapeutique avec un réel bénéfice sur leur survie sans récurrence infiltrante. La chimio-sensibilité s'évaluant uniquement sur l'analyse histologique des tumeurs, la réalisation d'une chimiothérapie avant la chirurgie est devenue le standard pour les lésions de plus de 20mm.

Cette adaptation au marqueur intermédiaire de survie qu'est la pCR permet une prise en charge de plus en plus individualisée du cancer du sein et concourt à l'amélioration globale du pronostic de cette maladie.

Une zone d'ombre demeure quant à la stratégie optimale à adopter en cas de lésion HER2-positive entre 10 et 20mm et des données complémentaires sont nécessaires afin de sur ou sous-traiter un minimum de patiente.

Les prises en charge en oncologie, notamment dans le cancer du sein sont en évolution constante et rapide. A l'avenir, d'autres marqueurs intermédiaires comme une mutation de PIK3CA, l'infiltration lymphocytaire tumorale ou l'ADN tumoral circulant pourraient également entrer en compte dans les décisions thérapeutiques. Enfin, si une méthode fiable d'évaluation pré-opératoire de la pCR venait à être mise au point, la chirurgie pourrait ne plus faire partie de la prise en charge de ces patientes.

Bibliographie

1. Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1900 et 2018. In Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France; 2019. p. 372.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. août 2000;406(6797):747-52.
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 28 avr 2014;106(5):dju055.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 15 mars 2001;344(11):783-92.
6. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4265-74.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1673-84.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. août 2019;30(8):1194-220.
9. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 1998;16(8):2672-85.
10. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
11. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2008;26(5):778-85.
12. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2 févr 2005;97(3):188-94.

13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):27-39.
14. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond Engl.* 30 janv 2010;375(9712):377-84.
15. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2012;30(15):1796-804.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 juill 2014;384(9938):164-72.
17. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2017;35(10):1049-60.
18. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 14 févr 2019;380(7):617-28.
19. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):134-41.
20. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2019;37(22):1868-75.
21. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2021;39(13):1485-505.
22. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 1 nov 2018;142(11):1364-82.
23. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* juill 2015;26(7):1280-91.
24. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 3 août 2005;97(15):1137-42.

25. Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat.* mai 2014;145(1):143-53.
26. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 1 juin 2016;2(6):751-60.
27. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1 juin 2017;376(22):2147-59.
28. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S-B, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2021;39(14):1518-30.
29. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Lucci A, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer.* déc 2003;4(5):348-53.
30. Coudert BP, Arnould L, Moreau L, Chollet P, Weber B, Vanlemmens L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2006;17(3):409-14.
31. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1273-83.
32. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand J-B, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2006;24(25):4107-15.
33. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1215-21.
34. Lesurf R, Griffith OL, Griffith M, Hundal J, Trani L, Watson MA, et al. Genomic characterization of HER2-positive breast cancer and response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy—results from the ACOSOG Z1041 (Alliance) trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mai 2017;28(5):1070-7.
35. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* nov 2013;14(12):1183-92.
36. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2005;23(16):3676-85.
37. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus

- paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* déc 2013;14(13):1317-25.
38. Foldi J, Mougalian S, Silber A, Lannin D, Killelea B, Chagpar A, et al. Single-arm, neoadjuvant, phase II trial of pertuzumab and trastuzumab administered concomitantly with weekly paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) for stage I-III HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juin 2018;169(2):333-40.
 39. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2012;13(1):25-32.
 40. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):791-800.
 41. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* mai 2013;14(6):461-71.
 42. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):122-31.
 43. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, Nekljudova V, Holmes E, Bria E, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2016;27(8):1519-25.
 44. Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GV, Im Y-H, Pienkowski T, Liu M-C, et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res BCR.* 9 févr 2017;19(1):16.
 45. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2014;25(8):1544-50.
 46. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Nucifero P, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* juill 2015;1(4):448-54.
 47. Ignatiadis M, Van den Eynden G, Roberto S, Fornili M, Bareche Y, Desmedt C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients Receiving Trastuzumab/Pertuzumab-Based Chemotherapy: A TRYPHAENA Substudy. *J Natl Cancer Inst.* 1 janv 2019;111(1):69-77.

48. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* janv 2018;19(1):40-50.
49. McDonald BR, Contente-Cuomo T, Sammut S-J, Odenheimer-Bergman A, Ernst B, Perdignes N, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Sci Transl Med.* 7 août 2019;11(504):eaax7392.
50. Moss J, Zick A, Grinshpun A, Carmon E, Maoz M, Ochana BL, et al. Circulating breast-derived DNA allows universal detection and monitoring of localized breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2020;31(3):395-403.
51. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP, Golatta M, Stieber A, Rauch G, et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? *Ann Surg Oncol.* mars 2016;23(3):789-95.
52. Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for Evaluation of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *The Oncologist.* août 2016;21(8):931-9.
53. Basik M, Costantino JP, De Los Santos JF, Umphrey H, Julian TB, Mamounas EP, et al. NRG Oncology BR005: Phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies (Bx) in predicting pathologic response in patients (Pts) with clinical/radiological complete response (CR) after neoadjuvant chemotherapy (NCT) in order to explore the feasibility of breast-conserving treatment (BCT) without surgery. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):TPS604-TPS604.
54. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, Loo CE, Winter-Warnars GAO, Wiersma T, et al. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* juin 2021;28(6):3243-53.

Annexes

Annexe 1 : Classification de Chevallier

1. Absence de toute cellule tumorale histologiquement, et pas de métastase axillaire
2. Présence de carcinome in situ dans le sein, sans cellule tumorale invasive ET pas de métastase axillaire
3. Présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la sclérose et de la fibrose
4. Peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur

Annexe 2 : Classification de Sataloff

Tumeur primaire mammaire

- TA : effet thérapeutique total ou presque total
- TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
- TD : pas d'effet thérapeutique

Ganglions axillaires

- NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
- NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
- NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
- ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

Annexe 3 : Classification RCB du MD ANDERSON

- RCB-0 = pCR : réponse pathologique complète (absence de toute cellule tumorale infiltrante et pas de métastase axillaire).
- RCB-I : bonne réponse à la chimiothérapie.
- RCB-II : réponse partielle à la chimiothérapie.
- RCB-III : chimiorésistance.
- RCB : residual cancer burden / charge tumorale résiduelle après chimiothérapie

Le RCB est calculé via l'outil numérique :

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Évaluation des pratiques de prise en charge des cancers du sein localisés HER2 positif en Côte-d'Or : Etude rétrospective à partir du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or

Résumé

Introduction : La prise en charge standard des cancers du sein localisés HER2-positifs repose sur une association de chirurgie, chimiothérapie et thérapie anti-HER2 (Trastuzumab). Cette chimiothérapie était réalisée en néoadjuvant (CNA) jusqu'en 2019 dans le seul but de permettre un geste conservateur du sein. Depuis, le test de chimio-sensibilité tumorale qu'elle procure permet une amélioration du pronostic des patientes non en réponse histologique complète (pCR) par une intensification thérapeutique (TDM-1 adjuvant). L'objectif de cette étude était de réaliser un bilan des pratiques de prise en charge pour ces patientes et d'identifier une modification depuis le changement de paradigme de 2019.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle réalisée à partir des données du registre des cancers du sein et gynécologiques de Côte-d'Or incluant les patientes prises en charge pour un tumeur du sein localisée HER2-positif entre 2005-2015 et 2019-2020.

Résultats : Sur la période 2005-2015, 480 patientes ont été incluses avec un taux de CNA de 14% et de pCR de 54%. Un protocole taxane, Trastuzumab était utilisé pour la majorité des CNA (65%). La SG était de 83% et significativement meilleure chez les patientes en pCR (HR= 0,2 IC95% (1.06-23.7), p= 0,02). Sur la période 2019-2020, 63 patientes ont été incluses avec un taux de CNA de 73% et de pCR de 37%. Le protocole anthracycline, taxane, Trastuzumab était utilisé en majorité pour la CNA (91%) et le protocole taxane, Trastuzumab pour la chimiothérapie adjuvante (75%).

Conclusion : Un réel changement de pratique s'est effectué depuis 2019 tant sur la séquence thérapeutique que sur les protocoles de chimiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé HER2-positif.

Discipline Gynécologie-Obstétrique

Mots-Clés Cancer du sein, HER2, chimiothérapie néoadjuvante, réponse histologique complète

Evaluation of clinical practices for early HER2-positive breast cancer in Côte-d'Or : A retrospective study based on the breast and gynecologic cancer register of Côte-d'Or

Abstract

Background : Standard care for early HER2-positive breast cancer is based on surgery associated with chemotherapy and HER2-targeted therapy (Trastuzumab). Before 2019, the chemotherapy was administered before surgery only to allowed a breast-conserving surgery by downsizing the tumor. Since, neoadjuvant therapy has become the standard of care because it provides information about tumor response *in vivo* and patient who did not achieve a pathological complete response (pCR) will benefit of TDM-1 after surgery. The aim of these study was to describe the clinical practices for those patients and to identify a change since 2019.

Method : We performed a retrospective study based on the breast and gynecologic cancer register of Côte-d'Or involving the patients with an early HER2-positive breast cancer between 2005-2015 and 2019-2020.

Results : From 2005 to 2015 we included 480 patients. The neoadjuvant chemotherapy rate was 14% and the pCR rate was 54%. Association of taxane and Trastuzumab was the main chemotherapy protocol for neoadjuvant therapy (65%). The overall survival was 83% with a statically significant higher rate for patients who achieved pCR (HR= 0,2 IC95% (1.06-23.7), p= 0,02). From 2019 to 2020 we included 63 patients. The neoadjuvant chemotherapy rate was 73% and the pCR rate was 37%. Association of anthracycline, taxane and Trastuzumab was the main chemotherapy protocol for neoadjuvant therapy (91%); after surgery the majority of patients received taxane and Trastuzumab (75%).

Conclusion : We observed a real change in clinical practice for early HER2-positive breast cancer both in therapeutic sequence and chemotherapy protocol since 2019.

Discipline Gynecology - Obstetric

Keywords Breast cancer, HER2, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response